

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Da cirurgia bariátrica à metabólica: o reconhecimento das inter-relações endócrinas na obesidade e síndrome metabólica. Uma revisão.

Inês Filipa Inácio Mendes

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cirurgia II

Da cirurgia bariátrica à metabólica: o reconhecimento das inter-relações endócrinas na obesidade e síndrome metabólica. Uma revisão.

Inês Filipa Inácio Mendes

Orientado por:

Doutora Ana Sofia Caçapo André

JULHO'2018

Resumo

A obesidade, caracterizada por um excesso de tecido adiposo devido ao desequilíbrio entre a ingesta alimentar e o gasto energético, é uma doença crónica, reconhecida como um problema mundial de Saúde Pública, associando-se ao desenvolvimento de várias doenças crónicas e a mortalidade precoce. Na sua patogénese intervêm componentes genéticos, ambientais e socioeconómicos.

A Síndrome Metabólica (SM) consiste na associação de vários factores de risco metabólicos, possivelmente interligados pela insulinoresistência, tendo sofrido diversas alterações na definição ao longo dos anos. Pelo risco acrescido que confere ao desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II (DMII) e de Doenças Cardiovasculares, torna-se fundamental uma terapêutica eficaz, no entanto, modificações no estilo de vida e farmacoterapia têm falhado na obtenção de resultados satisfatórios.

A cirurgia bariátrica começou a desenvolver-se pelo reconhecimento de que modificações na anatomia gastrointestinal originavam perda de peso. Devido à pandemia da obesidade e ao desenvolvimento da abordagem laparoscópica, encontra-se actualmente entre as cirurgias gastrointestinais mais realizadas mundialmente, com efeitos benéficos na sobrevida, perda de peso e melhoria das comorbilidades associadas.

A verificação deste último efeito levou ao surgimento de uma nova disciplina cirúrgica – a cirurgia metabólica, cujo objectivo é tratar primariamente a SM, particularmente a DMII, e não apenas a redução de peso. Inicialmente, a hipótese mais aceite para explicar os resultados metabólicos da cirurgia era a perda de peso, no entanto, com a constatação de que a melhoria do controlo glicémico ocorria antes de uma perda de peso significativa, propôs-se que seria a alteração do tracto gastrointestinal, através de mecanismos neuroendócrinos e metabólicos, como alterações hormonais, nos ácidos biliares, no microbioma gastrointestinal e na detecção de nutrientes, a justificar os resultados.

Com esta revisão pretendo principalmente compreender como a fisiopatologia da obesidade e SM contribuíram como racional biológico para o desenvolvimento da cirurgia bariátrica e, mais recentemente, da cirurgia metabólica.

Palavras-chave:

obesidade, síndrome metabólica, cirurgia bariátrica, cirurgia metabólica

Abstract

Obesity, which is characterized by an excess of adipose tissue in the body, due to an imbalance between dietary intake and energy expenditure, is a chronic disease, recognized as a global public health problem, associated with the development of several chronic diseases and early mortality. Genetic, environmental and socio-economic components are involved in its pathogenesis.

Metabolic Syndrome (SM) consists of the association of several metabolic risk factors, possibly linked by insulin resistance, and has undergone several changes in the definition over the years. Because of increased risk of development of type II Diabetes Mellitus (DMII) and Cardiovascular Diseases, effective therapy is essential, however, lifestyle modifications and pharmacotherapy have failed to achieve satisfactory results.

Bariatric surgery began to be developed by recognizing that changes in the gastrointestinal anatomy led to weight loss. Due to the obesity pandemic and the development of the laparoscopic approach, it is currently among the most widely performed gastrointestinal surgeries worldwide, with beneficial effects on survival, weight loss and improvement of associated comorbidities.

The evidence of this last effect led to the emergence of a new surgical discipline, namely metabolic surgery, which aims primarily to treat SM, particularly DMII, and not just the achievement of weight reduction. Initially, the most accepted hypothesis to explain the metabolic outcome of surgery was weight loss, however, with the finding that improved glycemic control occurred before significant weight loss, it was proposed that it would be the alteration of the gastrointestinal tract, through neuroendocrine and metabolic mechanisms, such as hormonal changes, bile acids, gastrointestinal microbioma and nutrient detection, that lead to the results.

With this review I intend mainly to understand how the pathophysiology of obesity and SM have contributed as a biological rationale for the development of bariatric surgery and, more recently, metabolic surgery.

Keywords:

obesity, metabolic syndrome, bariatric surgery, metabolic surgery

“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML”

Índice

Resumo	3
Abstract.....	4
Lista de acrónimos.....	6
Introdução	8
I. Obesidade	10
a) Definição e Fisiopatologia	10
b) Patogénese	12
c) Comorbilidades.....	14
II. Síndrome Metabólica	15
a) Evolução da definição e dos critérios	15
b) Fisiopatologia	16
c) Componentes	18
d) Terapêutica médica.....	20
III. Cirurgia Bariátrica	21
a) Procedimentos	21
b) Indicações cirúrgicas	26
c) Resultados cirúrgicos.....	26
IV. Cirurgia Metabólica.....	29
a) Surgimento de uma nova disciplina	29
b) Definição	31
c) Resultados cirúrgicos.....	31
d) Mecanismos de adaptação do TGI à cirurgia	33
Conclusão	37
Agradecimentos	37
Referências Bibliográficas.....	38

Lista de acrónimos

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AB	Ácidos biliares
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGB/LAGB	Banda gástrica ajustável/via laparoscópica
AgRP	<i>Agouti-related peptide</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
Apo-B	Apolipoproteína B
ARAI	Antagonista do receptor da angiotensina II
AVC	Acidente vascular cerebral
BPD	Derivação biliopancreática
CCK	Colecistocinina
DBJ	<i>Bypass</i> duodeno-jejunal
DCV	Doença cardiovascular
DMII	Diabetes Mellitus tipo II
DRC	Doença renal crónica
DS	<i>Switch</i> duodenal
DSS	<i>Diabetes Surgery Summit</i>
EAM	Enfarte agudo miocárdio
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulinoreistance</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF-19	Factor de crescimento de fibroblastos 19
GJ	Gastrojejunostomia
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
HbA1c	Hemoglobina A1c
HC	Hormona de crescimento
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HTA	Hipertensão Arterial
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IGF-1	<i>Insulin growth factor 1</i>

IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IR	Insulinorresistência
JIB	<i>Bypass</i> jejuno-ileal
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel</i>
NHANESIII	<i>The Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NO	Óxido nítrico
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Inibidor do activador do plasminogénio tipo 1
PAS/PAD	Pressão arterial sistólica/diastólica
PCR	Proteína C reactiva
PCSK1	<i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1</i>
POMC	Pró-opiomelanocortina
RBP4	Proteína de ligação ao retinol 4
ROS	Espécies reactivas de oxigénio
RVP	Resistência vascular periférica
RYGB/LRYGB	<i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux/via laparoscópica
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SG	<i>Sleeve</i> gástrico
SM	Síndrome Metabólica
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SOP	Síndrome dos Ovários Poliquísticos
SOS	<i>Swedish Obese Subjects</i>
TAG	Triglicéridos
TGI	Tracto gastrointestinal
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

Introdução

A história da obesidade está intimamente relacionada com a da alimentação, tendo a dieta humana mudado consideravelmente ao longo dos últimos 700.000 anos. Os nossos antepassados enquanto caçadores-colectores tinham uma dieta rica em proteínas, que lhes permitia uma boa adaptação em tempos de escassez.^[1] Com o posterior desenvolvimento da agricultura, a dieta passou a ter por base os hidratos de carbono complexos.^[2]

Os indivíduos com maior capacidade de armazenamento energético eram os que sobreviviam mais tempo e perpetuavam os seus genes.^[3] Apesar da importância destes genes em tempos de escassez alimentar, actualmente, numa altura de abundância e com o surgimento do *fast-food* e de estilos de vida sedentários, podem tornar-se disfuncionais e contribuir para a epidemia da obesidade.^[2-5]

A obesidade é uma doença crónica, outrora considerada um problema apenas dos países desenvolvidos,^[6, 7] mas hoje reconhecida como um problema de Saúde Pública a nível mundial^[4] com uma importante contribuição para o desenvolvimento de várias doenças crónicas e para uma mortalidade precoce.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que a prevalência mundial de obesidade praticamente tenha triplicado desde 1975, e que em 2016 mais de 1.9 biliões de adultos sofre de excesso de peso (39% da população adulta) e cerca de 650 milhões de obesidade (13% da população adulta).^[8,9] Os Estados Unidos da América (EUA) são o país com maior prevalência de obesidade, tendo dois terços da população adulta excesso de peso ou obesidade.^[10, 11]

Também em Portugal a prevalência global de excesso de peso e obesidade tem evoluído em crescendo: de 49.6% em 1995-1998 para 53.6% em 2003-2005.^[12] O Inquérito Nacional de Saúde de 2005/2006 e de 2014 apurou um aumento da prevalência de 50.9% para 52.8% da população portuguesa com excesso de peso e obesidade entre 2005 e 2014.^[13]

O aumento da prevalência da obesidade relaciona-se com múltiplos factores, nomeadamente com o estilo de vida sedentário, a ingesta calórica desproporcionada, o *stress* e as condições socioeconómicas desfavoráveis, associados ainda à susceptibilidade genética e cultural.^[14-16]

A problemática da obesidade torna-se ainda mais complexa pelo facto de alguns obesos exibirem um conjunto de factores de risco metabólico denominado de Síndrome

Metabólica (SM).^[17] Estes factores incluem distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono (hiperinsulinémia, insulinoresistência, intolerância à glicose/pré-Diabetes e Diabetes Mellitus tipo II) e dos lípidos (aumento dos Triglicéridos, diminuição do HDLc); assim como distribuição abdominal da gordura; hipertensão arterial (HTA) e distúrbios na coagulação.^[18]

A SM é também considerada uma epidemia mundial, tendo a *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) reportado uma prevalência de 34% nos adultos americanos.^[19] Esta síndrome relaciona-se com um risco 5 vezes superior de desenvolver Diabetes Mellitus tipo II (DMII) e 2 vezes de desenvolver Doenças Cardiovasculares (DCV), comparando com a população geral. Considerando que estas patologias são duas das principais causas de morte a nível mundial,^[20] torna-se fundamental um tratamento eficaz para SM.

No entanto, tratamentos convencionais como dieta, modificações do estilo de vida, exercício físico e farmacoterapia têm falhado na obtenção de resultados satisfatórios a longo prazo.^[21] Por outro lado, são vários os estudos que têm demonstrado que a cirurgia bariátrica culmina numa perda de peso significativa e duradoura, assim como numa melhoria das comorbilidades associadas à obesidade.^[22–24] Estão bem documentados os efeitos benéficos da cirurgia bariátrica na mortalidade, na redução do risco global específico de doença e na qualidade de vida a longo prazo.^[25–28]

Com esta revisão da literatura pretendo: entender a obesidade como uma doença complexa, multifactorial, cujo estudo ainda se encontra em evolução; definir, caracterizar e relacionar a síndrome metabólica com as comorbilidades associadas à obesidade; e compreender como a fisiopatologia da obesidade e da síndrome metabólica contribuíram como racional biológico para o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos procedimentos cirúrgicos bariátricos e, mais recentemente, através dos resultados cirúrgicos obtidos, para o desenvolvimento de uma nova disciplina - a cirurgia metabólica.

I. Obesidade

a) Definição e Fisiopatologia

A obesidade caracteriza-se por um excesso de tecido adiposo, sendo definida por um Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (segundo a OMS).

Obesidade	IMC
Classe I	30.0-34.9 kg/m^2
Classe II	35.0-39.9 kg/m^2
Classe III	$\geq 40.0 \text{ kg/m}^2$

Tabela 1 – Classificação da obesidade segundo a OMS.

O consumo calórico é determinado pela quantidade de alimentos ingeridos e pela sua composição nutricional.^[29] O gasto energético total engloba a energia despendida em repouso e as calorias consumidas durante o exercício físico. É através do gasto energético que os efeitos da ingesta alimentar são contrabalançados.^[30]

A ingesta alimentar é controlada pelo apetite e este, por sua vez, é regulado a nível hipotalâmico por uma complexa interacção de múltiplos mecanismos. No controlo do apetite foram identificadas várias hormonas produzidas pelo intestino, tecido adiposo, fígado e pâncreas, umas com um efeito estimulante (orexigénicas); e outras com efeito potencialmente supressor do apetite e indutor de saciedade (anorexigénicas).^[30]

A distensão do tracto gastrointestinal (TGI) durante a ingesta alimentar é comunicada a nível cerebral por hormonas que aumentam a saciedade e promovem directamente a libertação de insulina.^[31] Estas são secretadas em diversos locais do intestino em resposta a vários estímulos: o péptido YY (secretado pelas células L endócrinas no íleon e cólon), a colecistocinina (CCK, secretada no duodeno), o péptido gástrico inibitório (secretado nas células K do duodeno e jejuno), o *glucagon-like peptide 1* (GLP-1, secretado nas células L do íleon e cólon), a enterostatina, o polipéptido Y 3-36, a hormona estimuladora dos melanócitos alfa, a hormona libertadora de corticotrofina, o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a obestatina.^[32]

A grelina, produzida no estômago e duodeno, é a única hormona do TGI que estimula o apetite, através da secreção de hormonas contra-reguladoras da insulina.^[33] Na antecipação de uma refeição as suas concentrações plasmáticas aumentam, sendo

suprimidas no período pós-prandial.^[34] Indivíduos obesos apresentam baixos níveis plasmáticos de grelina,^[35] que aumentam rapidamente após uma perda de peso com medidas dietéticas e exercício físico, o que pode comprometer a sua manutenção a longo prazo.^[36]

A leptina é uma hormona produzida pelo tecido adiposo que exerce um potente efeito inibidor do apetite,^[37] sendo os seus níveis circulantes proporcionais à massa gorda. O seu efeito anorexígeno é conseguido através da inibição dos neurónios do neuropéptido Y e *agouti-related peptide* (NPY/AgRP) e da activação dos neurónios pró-opiomelanocortina (POMC) e *cocain amphetamine-related transcript*, a nível do núcleo arqueado, resultando numa diminuição da ingesta alimentar e aumento do gasto energético. A obesidade associa-se, de forma praticamente universal, a elevados níveis de leptina, resistência à leptina e a uma falência de resposta à leptina exógena.^[31]

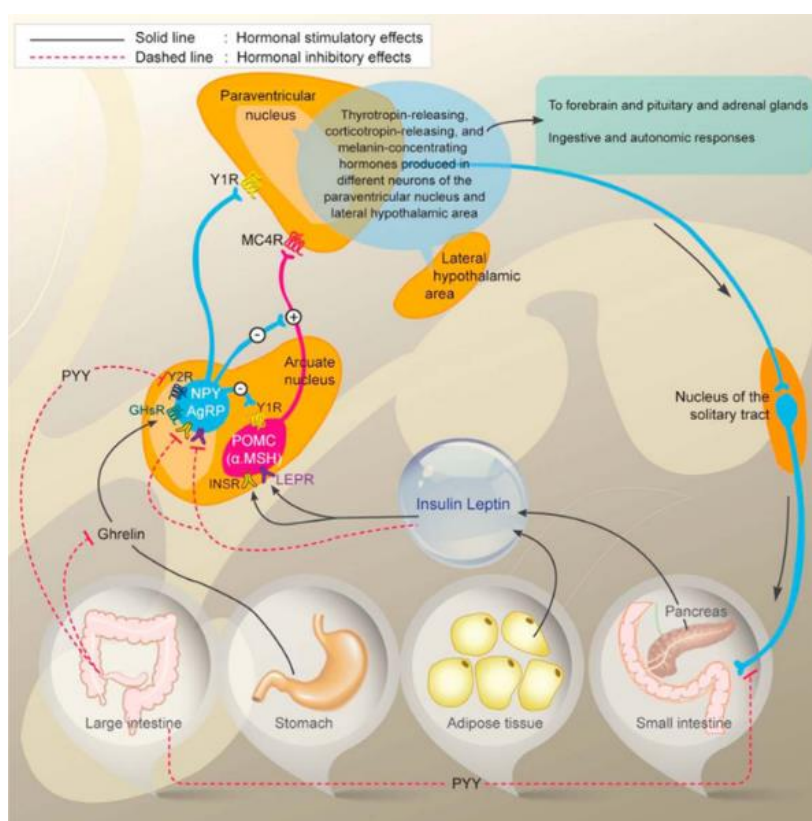


Figura 1- Interações entre as vias hormonais e neuronais que regulam a ingesta alimentar e a massa gorda. α -MSH, hormona estimuladora dos melanócitos α ; GHSR, receptor secretor de hormona de crescimento; INSR, receptor de insulina; LEPR, receptor da leptina; MC4R, receptor da melanocortina tipo 4; Y1R/Y2R, receptor Y1/Y2.^[31]

b) Patogénese

A obesidade é uma doença multifactorial que envolve uma complexa interacção entre componentes genéticos e influências ambientais, que culminam no armazenamento excessivo de gordura corporal.^[38]

A componente hereditária da obesidade tem sido demonstrada em estudos com gémeos, em que se verificou que o peso corporal entre gémeos monozigóticos é mais idêntico do que entre gémeos dizigóticos;^[39] e também em estudos com crianças adoptadas, sendo o seu peso corporal mais similar ao dos pais biológicos do que adoptivos.^[40]

Em termos genéticos, podemos classificar a obesidade em sindromática e não-sindromática, e esta última em monogénica e poligénica.

- **Obesidade Sindromática:** engloba distúrbios nos quais os pacientes são clinicamente obesos e apresentam défices intelectuais, características dismórficas e anomalias do desenvolvimento de órgãos específicos.^[41] Dos cerca de 30 distúrbios identificados, os mais conhecidos e com associação a uma obesidade de início precoce são as síndromes de Prader-Willi e Bardet-Biedl.^[42] A obesidade nestas síndromes parece envolver defeitos estruturais e/ou funcionais do controlo do comportamento alimentar e da libertação de insulina a nível hipotalâmico.^[43]

- **Obesidade não-sindromática:**

- Monogénica: corresponde apenas a 5% dos casos^[44] e deve-se a mutações em genes que codificam proteínas com provável função reguladora do apetite e da saciedade, causando doenças mendelianas cujo fenótipo mais marcante é a obesidade extrema e precoce.^[44]

Um dos defeitos genéticos melhor estudados é a deficiência de leptina e do seu receptor: vários estudos têm demonstrado que ratinhos com esta mutação apresentam infertilidade, hiperinsulinémia, hiperfagia e insulinoresistência e que a administração exógena de leptina reverte estas condições.^[45, 46] A deficiência desta hormona também foi descrita em humanos causando um aumento de peso desde o nascimento e uma hiperfagia intensa, que eram resolvidos com a sua administração exógena.^[47, 48] No entanto, esta descoberta não foi tão promissora como esperado para o tratamento da

obesidade, uma vez que a maioria dos indivíduos obesos não só não apresenta defeitos no gene da leptina, como tem níveis plasmáticos aumentados da mesma.^[49]

Outras mutações têm sido identificadas, como no receptor de melanocortina 4, POMC, e genes PCSK1 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 1*), caracterizando-se por hiperfagia e associação a outras anormalidades fenotípicas e endócrinas.^[50]

- Poligénica: a forma mais comum de obesidade deve-se à interacção entre factores ambientais e variações em múltiplos genes. Cada vez mais genes associados à obesidade são descobertos, com diversas mutações, alguns deles previamente descritos na forma monogénica. Assume-se que estas mutações genéticas isoladamente sejam pouco relevantes para o desenvolvimento de obesidade, mas que a sua combinação exerce um efeito aditivo. Estas combinações de mutações que resultam num aumento da susceptibilidade à obesidade diferem entre indivíduos.^[51] São também conhecidas alterações epigenéticas que podem contribuir para a transmissão in-útero de risco de desenvolver obesidade.^[52]

No entanto, o componente genético não é o principal contribuinte para a actual epidemia da obesidade, actuando principalmente como um factor de susceptibilidade, estando a prevalência familiar da obesidade mais relacionada com um componente ambiental, cultural e com os hábitos e gostos alimentares aprendidos,^[39] acreditando-se que as pessoas que convivam no mesmo ambiente que indivíduos com obesidade são influenciadas pelo seu padrão alimentar e estilo de vida.^[53]

As alterações no estilo de vida ao longo do século passado contribuíram para o surgimento de um “ambiente obesogénico”, devido, entre outros factores, a um acesso facilitado a alimentos ricos em sal, gordura e açúcares, menos dispendiosos do que alimentos com elevado valor nutricional; a um planeamento urbano dirigido aos transportes e sem espaços de lazer; e à permanência das crianças ao ar livre ser limitada pela insegurança e pelo desenvolvimento tecnológico.^[39]

Factores socioeconómicos como a educação e o rendimento também influenciam o desenvolvimento da obesidade.^[54] Quando analisadas as prevalências de obesidade e excesso de peso considerando o nível de escolaridade, verifica-se que estas são superiores em indivíduos menos escolarizados, sendo um maior nível de escolaridade um factor protector, principalmente no sexo feminino.^[55] Nos países desenvolvidos

verificou-se também uma associação entre baixo estatuto socioeconómico e aumento da prevalência de obesidade.^[56]

c) Comorbilidades

A obesidade associa-se a um risco aumentado de desenvolver múltiplas patologias,^[57] sendo este directamente proporcional à classe e à duração da obesidade, tais como:^[58, 59]

- DMII, cuja prevalência tem aumentado em paralelo com a da obesidade;^[14, 15]
- Doença Arterial Coronária;
- HTA;
- Dislipidemia;
- Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS);
- Patologia osteoarticular degenerativa;
- Patologia hépato-biliar (como a esteatohepatite não alcoólica - NASH);
- Síndrome dos ovários poliquísticos (SOP);
- Perturbações do humor e de ansiedade;
- Doença renal aguda e crónica;
- Neoplasias, nomeadamente da mama pós-menopausa, cólon/recto, endométrio, esófago, rim e pâncreas.^[60] O *World Cancer Research Fund* estimou que cerca de um terço dos casos de cancro nos países desenvolvidos em 2015 se relacionava com excesso de peso/obesidade, inactividade física e/ou nutrição inadequada.^[61]

Devido às comorbilidades, a obesidade é responsável por cerca de 300.000 mortes prematuras (i.é antes dos 70 anos de vida) por ano nos EUA^[62, 63] e por uma redução de 5 a 20 anos da esperança média de vida em indivíduos com obesidade grave,^[64] sendo o excesso de peso e a obesidade responsáveis por mais mortes a nível mundial do que o baixo peso.^[65] Estima-se que até 2030 cerca de 55 milhões de indivíduos vão morrer precocemente em consequência da obesidade.^[66, 67]

II. Síndrome Metabólica

a) Evolução da definição e dos critérios

A Síndrome Metabólica é um conceito que engloba vários factores e que sofreu várias alterações no nome e definição ao longo dos anos.^[68]

Nos anos 70 o termo “Síndrome Metabólica” foi proposto para identificar um conjunto de factores interrelacionados (obesidade visceral, IR, HTA e dislipidemia) que aumentavam o risco de desenvolver DMII e DCV.^[9, 69] Em 1988 foi descrito como “síndrome X” por Reaven.^[69] Posteriormente, em 1998, a OMS publicou os primeiros critérios de SM (*vide tabela 2*) para uniformizar os estudos epidemiológicos.^[70] No entanto, estes foram criticados pela sua impracticabilidade.^[71]

Outras definições surgiram, como a do EGIR (*European Group for the Study of Insulinoreistance*), que excluía os pacientes diabéticos devido à complexidade de medição da IR;^[71] o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), em 2001, voltou a designar como SM e alterou o foco da IR para os factores de risco CV (*vide tabela 2*);^[72] em 2003 a AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) descreveu a Síndrome como um conjunto de anomalias relacionadas com a IR e estabeleceu factores de risco para o seu desenvolvimento;^[73] e em 2005 a IDF (*Internacional Diabetes Federation*) elaborou uma definição simples para permitir uma conformidade global dos estudos epidemiológicos e a identificação dos indivíduos em maior risco de desenvolver DMII e DCV (*vide tabela 2*).^[18]

Com os critérios do NCEP-ATPIII a prevalência de SM nos EUA é estimada em 22-34% enquanto com a definição da IDF esta sobe para 39%.^[74]

	NCEP: ATP III	IDF	WHO
Criteria	Three of the Following:	Central Obesity (as WC Gender/Ethnicity-Specific) + 2 of the Following:	Hyperinsulinemia + 2 of the Following:
waist circumference (cm/inches)	>102/40 in men >88/35 in women	>94/37 in men >80/31.5 in women	>94/37 in men and/or BMI >30 kg/m ²
Triglycerides	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL	≥150 mg/dL
Cholesterol-HDL	<40 mg/dL men <50 mg/dL women	<40 mg/dL men <50 mg/dL women	<35 mg/dL men <39 mg/dL women
Blood pressure	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥140/90 mm Hg
Fasting plasma glucose	≥110 mg/dL	FPG ≥5.6 mmol/L or T2DM	—
Microalbuminuria	—	—	>30 mg/g

Tabela 2 – Critérios de Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATPII, a IDF e a OMS ^[75]

Contudo, nos anos seguintes, o conceito de SM como entidade individual foi contestado por cientistas e clínicos, nomeadamente por uma declaração conjunta da ADA (*American Diabetes Association*) e da *European Association for the Study of Diabetes* que argumentava que as definições existentes se baseavam em critérios ambíguos, pouco claros e que ignoravam o risco contínuo associado aos níveis de glicose, pressão arterial e de lípidos, questionando então se a SM como um todo contribuiria mais para a predição do risco CV do que o somatório dos componentes individuais.^[68]

Se a SM é um aglomerado de factores de risco não relacionados ou um conjunto interrelacionado atribuído a um mecanismo comum é uma questão que continua em debate.^[68, 76] Apesar disso, a SM continua a ser considerada uma entidade distinta.^[75, 77]

b) Fisiopatologia

Tal como proposto inicialmente por Reaven, a IR parece ser uma ligação importante entre os componentes da SM^[69, 78] e apesar de ainda não existir um consenso quanto à sua etiologia têm sido vários os factores identificados com impacto na obesidade.

Uma dieta com excesso de lípidos e hidratos de carbono contribui para o surgimento de 2 componentes essenciais para o diagnóstico da SM: a obesidade visceral e a insulinoresistência.^[75]

O tecido adiposo não é apenas um local de armazenamento de gordura, sendo responsável por funções metabólicas e endócrinas, produzindo vários factores como:^[79]

- Citocinas pró-inflamatórias: como a interleucina-6 (IL-6) e TNF- α , diminuem a sinalização de insulina nos tecidos insulino-sensíveis;
- Resistina: diminui a captação de glicose pelos adipócitos, acção oposta à insulina;^[80]
- Lipoproteína lipase;
- Proteína estimuladora da acilação;
- PAI-1: aumenta o risco de doença CV e aterogénese;^[81]
- *Cholesteryl-ester protein*;
- Proteína de ligação ao retinol 4 (RBP4);
- Estrogénios;
- Leptina;
- Angiotensinogénio;

- Adiponectina: efeito insulino-sensibilizador^[82-84] e parece ter também um efeito anti-aterogénico directo por propriedades anti-inflamatórias^[85] (encontra-se diminuída na obesidade);^[86, 87]
- Factor de crescimento da insulina-1 (IGF-1);
- Monobutirina.

É também caracterizado por uma grande expansibilidade e flexibilidade, podendo os adipócitos do tecido subcutâneo/periférico sofrer hiperplasia ou hipertrofia. No entanto, quando a sua capacidade de armazenamento de TAG é ultrapassada, estes são depositados noutros tecidos (como no fígado e músculo esquelético), favorecendo o estabelecimento de IR periférica e hepática.^[75]

Por sua vez, os adipócitos viscerais parecem ter uma capacidade limitada de recrutar e diferenciar novos adipócitos, formando-se células hipertróficas com maior actividade lipolítica.^[88] Estes adipócitos disfuncionais causam alterações na secreção de adipocinas e levam ao aumento da libertação de ácidos gordos livres para a circulação. Estes provêm da lipólise dos TAG e exercem uma acção anti-insulínica, pelo que ao chegarem à circulação esplâncnica e ao atingirem o fígado contribuem para o desenvolvimento da IR.^[89-92]

A IR é considerada o factor fisiopatológico mais importante relacionando a obesidade e as doenças cardiometabólicas.^[69, 93] Esta condição caracteriza-se pela perda de acção da insulina nos tecidos insulino-sensíveis, levando à diminuição do acesso à glicose a nível muscular e ao aumento da gliconeogénese hepática, culminando numa hiperglicemia tanto em jejum como pós-prandial. A IR tem um impacto sistémico, contribuindo para a disfunção endotelial, aterosclerose, aumento da lipólise, sarcopénia, diminuição da massa óssea e das células β pancreáticas.^[88, 94]

O fluxo hepático aumentado de ácidos gordos livres também desencadeia um aumento da gliconeogénese hepática, levando ao desenvolvimento de hiperglicémia e NASH.^[95, 96] Além disso, na presença de IR, o aumento dos ácidos gordos livres circulantes estimula a síntese hepática de VLDL rica em TAG e de LDL rico em apolipoproteína-B (Apo-B).^[97] A hipertrigliceridemia altera a composição das LDL e HDL, tornando-as mais pequenas e densas, o que resulta em LDLs possivelmente mais aterogénicas e aumenta a depuração das HDL da circulação.^[98-100]

c) Componentes

▪ Diabetes Mellitus tipo II

A DMII caracteriza-se por defeitos na secreção e sensibilidade à insulina, sendo causada pela combinação entre insulinoresistência nos tecidos periféricos e perda de função das células β pancreáticas.^[29]

A obesidade tem sido apontada como um factor de risco independente para o desenvolvimento de DMII, sendo que embora o mecanismo exacto permaneça desconhecido, existem várias teorias fisiopatológicas:

- Hipótese da Glicotoxicidade

A IR ocorre quando o organismo não responde adequadamente aos níveis normais ou aumentados de insulina em circulação. Numa primeira fase, a IR causa um aumento compensatório da secreção de insulina para manter o estado de euglicemia, o que origina hiperinsulinemia.^[101] Subsequentemente devido à hiperglicemia crónica, perde-se a capacidade secretória de insulina.^[75]

- Hipótese da Lipotoxicidade

Postula que a DMII seja causada pela deposição ectópica dos ácidos gordos livres que resulta em IR^[102] devido à inibição da secreção de insulina e diminuição da captação de glicose pelos tecidos periféricos.^[103, 104] Esta hipótese inicia-se com uma ingesta calórica excessiva que origina hiperinsulinemia, que por sua vez, resulta no aumento da expressão de um factor de transcrição lipogénico (SREBP-1c) que aumenta a lipogénese e consequentemente a massa adiposa.^[102] Existe também evidência de que estes lípidos ectópicos se depositam nas células β pancreáticas levando à sua disfunção.^[105] Esta hipótese considera que a hiperglicemia pode ser corrigida pela perda de peso.

A exposição prolongada à hiperglicemia e aos ácidos gordos livres circulantes favorece um estado constante de inflamação de baixo grau, causando *stress* no reticulo endoplasmático, alteração da função mitocondrial, aumento da libertação de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e, por fim, aumento do *stress* oxidativo na célula β que provoca um declínio crítico na massa celular, causando, em última análise, DMII.^[106]

▪ Hipertensão Arterial

A HTA é cerca de 6 vezes mais frequente em indivíduos com obesidade do que na população geral e, de acordo com NHANESIII, está presente em 15% dos homens e mulheres com IMC até 25 kg/m²; e em 42% dos homens e 38% das mulheres com IMC>30 kg/m²,^[79, 107] sendo um dos componentes da SM de manifestação mais tardia.

Em indivíduos obesos, a HTA deve-se a uma combinação dos efeitos hemodinâmicos directos da obesidade sobre o débito cardíaco (que se encontra aumentado) e sobre a resistência vascular periférica (RVP, que se mantém normal ou aumenta).

O aumento da RVP parece resultar do excesso de actividade simpática; da expansão volumétrica (devido aos efeitos anti-natriuréticos da insulina); e do aumento do angiotensinogénio II, IL-6 e do *stress* oxidativo.

A perda de peso demonstrou melhorar a HTA em 50% dos indivíduos.^[79]

▪ Risco Cardiovascular

A obesidade, a DMII e a SM associam-se a uma inflamação sistémica de baixo grau^[108, 109] e a uma inflamação tecidular do tecido adiposo, fígado, pâncreas e intestino.^[110–112] Foram encontrados, nestes tecidos, infiltrados de macrófagos, mastócitos e linfócitos, com uma modificação na sua população celular para um perfil pró-inflamatório.

Pacientes com obesidade e DMII apresentam: um aumento sérico de leucócitos, factores de coagulação plasmáticos (como o fibrinogénio e PAI-1), proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A e de citocinas pró-inflamatórias.^[113] O excesso destas citocinas, especialmente da PCR, contribui para uma inflamação sistémica e acumulação lipídica, que por sua vez pode desencadear disfunção endotelial, enfarte agudo do miocárdio, cardiomiopatias e morte.^[82] Estes marcadores estão fortemente associados à adiposidade central,^[114] à IR e à SM.^[111]

Para a disfunção vascular contribui ainda a inibição que a obesidade e a IR exercem sobre a libertação de óxido nítrico (NO), um promotor natural da integridade endotelial e mediador da homeostase vascular.^[115]

São vários os estudos que demonstram a forte associação entre obesidade e risco de DCV, por exemplo um estudo prospectivo com quase 1 milhão de doentes seguidos durante 14 anos, verificou que a obesidade se associou fortemente ao aumento do risco

de todas as causas de morbimortalidade CV, existindo uma correlação directa entre o risco de mortalidade por doença arterial coronária e o aumento do IMC,^[115] razão pela qual a *American Heart Association* (AHA) identificou a obesidade como um factor de risco major modificável para doença arterial coronária.^[116]

d) Terapêutica médica

Em pacientes com SM é necessário uma intervenção agressiva e um seguimento a longo prazo. As modificações do estilo de vida devem ser a primeira intervenção, tendo a ADA considerado que estas são mais eficazes do que as intervenções farmacológicas,^[117, 118] pelos custos e efeitos adversos (inclusive possível risco CV) destas.^[119, 120]

Quando as medidas iniciais não são suficientes, deve avançar-se para uma terapêutica farmacológica. Verifica-se, no entanto, que após uma perda de peso, uma grande percentagem de pacientes apresenta aumento do apetite e diminuição da saciedade, possivelmente por um aumento dos níveis séricos de grelina e redução dos níveis das hormonas anorexígenas. Estas alterações hormonais persistem pelo menos até 1 ano após a perda de peso, e podem permanecer indefinidamente, o que prejudica a eficácia da terapêutica da obesidade.^[121–124]

Devido ao sucesso limitado das intervenções médicas, a cirurgia bariátrica começou então a ganhar importância no tratamento, não só da obesidade, mas também da SM.^[102]

III. Cirurgia Bariátrica

O papel que o tracto gastrointestinal desempenha na digestão e absorção de nutrientes suporta a ideia de que modificações na sua anatomia podem originar perda de peso. Foi esta ideia que, em 1950, levou à utilização da cirurgia gastrointestinal (GI) como terapêutica para perda de peso em pacientes com obesidade grave, surgindo então a cirurgia bariátrica.^[75]

a) Procedimentos

As técnicas da cirurgia bariátrica foram tradicionalmente divididas em 3 grupos, baseados no suposto mecanismo de indução de perda de peso:^[125]

- Procedimentos mal absorptivos: interferem com a digestão e absorção;
- Procedimentos restritivos: interferem apenas com a quantidade da ingesta alimentar;
- Procedimentos mistos: limitam a quantidade da ingesta alimentar e interferem com a absorção.

Desde o desenvolvimento dos primeiros procedimentos bariátricos seguiram-se várias modificações das técnicas cirúrgicas, de forma a alcançar a perda de peso ideal e minimizar a morbilidade e o défice nutricional associados à cirurgia. Devido às complicações e ineficácia, alguns procedimentos realizados inicialmente acabaram por ser abandonados e têm, hoje em dia, apenas uma importância histórica.^[1]

Procedimentos mal absorptivos

- ***Bypass intestinal***

O primeiro procedimento desenhado com objectivo de provocar perda de peso foi o *bypass* jejuno-ileal (JIB). Originalmente descrito nos EUA por Varco, em 1953,^[126] e subsequentemente modificado,^[127–129] era puramente mal absorptivo.

Num estudo de seguimento dos pacientes submetidos a esta técnica, verificou-se que apesar de alguns atingirem uma perda de peso significativa, cerca de 50% dos indivíduos operados sofriam de complicações, levando a uma taxa de mortalidade de 10%,^[130] razão pela qual a maioria dos doentes foi submetida a reversão do procedimento, e este foi abandonado.^[131, 132]

Procedimentos mistos

- ***Bypass Gástrico***

Devido aos resultados pouco favoráveis do JIB, em 1967, Mason e Ito^[133] realizaram a primeira cirurgia de *bypass* gástrico original, como uma variação da cirurgia da úlcera gástrica, devido à constatação de que uma ampla percentagem de pacientes submetidos a gastrectomia parcial, por doença ulcerosa, apresentava perda de peso.

No entanto, a técnica inicial com anastomose única do tipo *Billroth II*, de ansa curta, causava com frequência vômito e refluxo biliar no pós-operatório, assim como síndrome de ansa aferente, o que levou a uma alteração da técnica para uma anastomose com configuração em Y de Roux, pelo Dr. Ward Griffen em 1977, o que permitiu eliminar os problemas referidos.^[1] Estudos de seguimento publicados no mesmo ano comparando pacientes submetidos a JIB e a *bypass* gástrico demonstraram menor morbidade deste último e um perfil de segurança e de perda de peso semelhantes.^[134]

O *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB) consiste na criação de uma pequena bolsa gástrica proximal com cerca de 50cc, seguindo-se da divisão do jejuno a cerca de 80 cm do ângulo de Treitz e da anastomose do seu topo distal à bolsa gástrica, formando a ansa alimentar. Exclui-se assim do trânsito de nutrientes a porção de estômago restante, o duodeno e o jejuno proximal. Posteriormente constrói-se uma anastomose entre o braço de Roux ou ansa biliar, a cerca de 150–180 cm da anastomose gastro-jejunal, reunindo a ansa biliopancreática com a alimentar, formando a ansa comum, a partir da qual os alimentos ingeridos se misturam com os sucos gastrobiliopancreáticos.^[135]

A abordagem laparoscópica do RYGB (LRYGB) foi descrita em 1994, por Wittgrove e colegas,^[136] tendo sido um avanço incrível na cirurgia da obesidade, tornando-se no procedimento bariátrico mais realizado nos EUA em 2006.^[137]

- **Derivação biliopancreática (BPD) e BPD com *switch* duodenal (DS)**

A BPD desenvolvida por Scopinaro em 1979, em resposta aos maus resultados do JIB, é uma técnica mal absorptiva em que o intestino delgado é dividido a 250 cm da válvula ileocecal e em que se realiza também uma gastrectomia subtotal (horizontal). O braço distal (alimentar) é conectado à bolsa gástrica e o braço proximal

(biliopancreático) ao íleon, a 50 cm da válvula ileocecal (canal comum), ultrapassando-se o duodeno, jejuno e parte do íleon.^[138]

O *switch* duodenal (DS) foi introduzido por Hess e Hess,^[139] em 1986, sendo uma modificação da técnica de Scopinaro, em que se substitui a gastrectomia subtotal pelo *sleeve* gástrico (ressecção vertical do estômago) e se realiza uma divisão do duodeno imediatamente após o piloro. O braço alimentar é então conectado ao duodeno e o biliopancreático conecta-se ao íleon, entre 50 a 100 cm da válvula ileocecal.

Esta técnica é então considerada o procedimento mais eficaz para perda de peso em indivíduos extremamente obesos ($IMC \geq 60 \text{ kg/m}^2$) e para melhoria de comorbilidades associadas à obesidade.^[137] No entanto, tem como grave complicação as hérnias internas, mais frequentes com a abordagem laparoscópica, sendo um dos motivos da diminuição da sua popularidade, correspondendo apenas a 2% dos procedimentos bariátricos realizados a nível mundial.^[135, 140]

▪ **Gastrectomia vertical calibrada ou *sleeve* gástrico**

A gastrectomia vertical calibrada ou *sleeve* gástrico foi inicialmente descrita como o procedimento inicial do DS para pacientes com obesidade grave e elevado risco cirúrgico, que eram posteriormente submetidos a uma cirurgia mais definitiva, de acordo com o modelo de Regan e Gagner da dupla abordagem operatória. Os doentes seriam inicialmente submetidos a um *sleeve* gástrico (SG) e, após cerca de 6 a 12 meses, quando atingiam um *plateau* de perda de peso, seguia-se a segunda fase, um BPD-DS.^[141] No entanto, verificava-se que muitos dos pacientes submetidos a SG perdiam uma quantidade de peso tão considerável que tornava desnecessário a realização do 2º procedimento, razão pela qual começou a ser estudada como técnica em direito próprio.

Esta técnica consiste numa gastrectomia vertical, que separa a grande curvatura gástrica (fundo e corpo) da pequena curvatura e do antro, sem intervenção no intestino. A grande curvatura gástrica é extraída no final da cirurgia através da maior porta, tornando-a um procedimento irreversível.^[1]

O 1º *sleeve* gástrico laparoscópico foi realizado em 1999, a partir de 2003 foi considerado como uma técnica independente,^[142] e em 2013 foi o procedimento bariátrico mais realizado nos EUA.^[143] Esta técnica permite uma perda de peso associada a remissão significativa das comorbilidades, com baixas taxas de morbimortalidade pós-operatória.^[144]

Numa revisão sistemática incluindo 20 estudos, verificou-se que a percentagem média de perda do excesso de peso era de 58.4%, 56.4% e 62.5% aos 5, 8, e 11 anos, respectivamente.^[145] Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados, estes estudos indicam que o SG é provavelmente um procedimento seguro e eficaz a longo prazo.^[146]

Procedimentos restritivos

Os procedimentos restritivos também evoluíram ao longo dos anos, tendo começado no início dos anos 70, com o princípio da redução do volume gástrico. Das gastroplastias simples passou-se para a gastroplastia horizontal e posteriormente para a gastroplastia vertical com banda, tendo esta última tornado-se o procedimento *standard* da cirurgia de perda de peso nos anos 80. Mais tarde surgiu o procedimento restritivo ainda realizado actualmente: a banda gástrica ajustável.^[137]

- **Gastroplastia vertical com Banda**

A primeira gastroplastia foi realizada em 1973, após ter-se verificado que uma ressecção gástrica extensa com anastomose do tipo *Billroth II* causava perda de peso.^[1]

Um ano depois, Mason^[147] propôs a gastroplastia vertical com banda, que consistia na criação de uma pequena bolsa gástrica a nível da pequena curvatura do estômago, com restrição da saída por uma rede de polipropileno, de forma a causar restrição calórica e a impedir o alargamento da bolsa. No entanto, estudos posteriores demonstraram que esta rede originava estenose da saída gástrica em alguns doentes, levando a intolerância alimentar, esofagite de refluxo e elevada taxa de reoperações.^[147] Além disso, alguns anos após a cirurgia os pacientes retomavam o peso que tinham no pré-operatório.^[1] Por estes motivos, esta técnica foi caindo em desuso.

- **Banda gástrica ajustável**

Ainda durante os anos 70, Wilkinson começou a investigar outras formas cirúrgicas de induzir uma saciedade precoce e reduzir a ingesta calórica de forma mais fisiológica e sem perturbar a continuidade do TGI.^[1] Colocou a primeira banda gástrica em 1976, transversalmente ao redor da porção superior do estômago, para criar uma pequena bolsa superior e um canal estreito para o restante estômago.^[148] Posteriormente

publicou uma série com 100 pacientes submetidos a esta técnica demonstrando uma perda de peso satisfatória com saciedade precoce e sem alterações metabólicas ou fisiológicas documentadas.^[149]

Devido às bandas não serem ajustáveis, era difícil criar o tamanho certo da bolsa superior, sendo as reoperações por obstrução frequentes.^[1] Isto levou ao desenvolvimento de uma banda ajustável, que continha um reservatório conectado a um porte subcutâneo, através do qual se podia controlar o diâmetro da passagem dos alimentos.^[150] Este ajustamento era feito de acordo com os sintomas do doente e de modo a atingir uma saciedade precoce. Assim a banda ajustável obteve melhores resultados na perda de peso e menos complicações do que a não ajustável.^[151]

Em 1993 desenvolveu-se a abordagem laparoscópica (LAGB), o que tornou este procedimento a operação bariátrica mais realizada na Europa e EUA, permitindo uma perda de peso significativa com poucas complicações.^[152] Além disso, era um procedimento menos invasivo e mais facilmente reversível do que o RYGB. Apesar desta técnica ter decaído em popularidade recentemente, continua a ser uma opção.^[1]

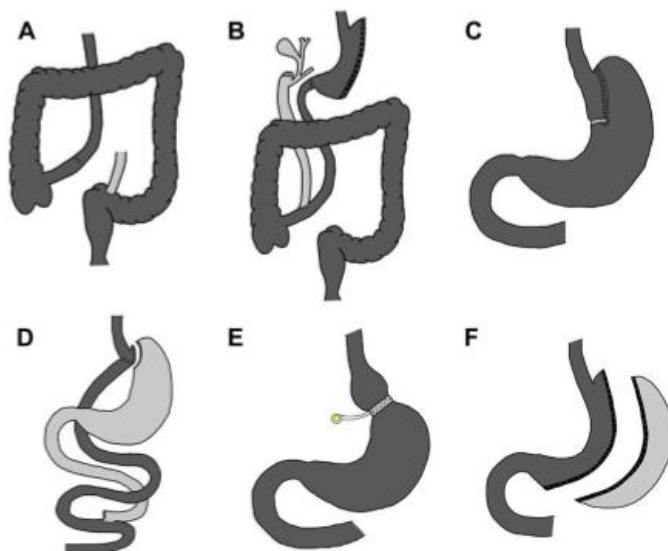


Figura 2 –Visão geral dos procedimentos bariátricos. (A) Bypass jejun-ileal (B) Derivação biliopancreática com switch duodenal (C) Gastroplastia vertical com banda (D) Bypass gástrico em Y-de-Roux (E) Banda gástrica ajustável (F) Sleeve gástrico.^[1]

Devido à pandemia da obesidade e ao desenvolvimento da abordagem laparoscópica, os procedimentos bariátricos sofreram um aumento exponencial ao longo da última década, encontrando-se agora entre as cirurgias gastrointestinais mais realizadas, com uma estimativa de 344000 procedimentos realizados no Mundo em

2011,^[35, 135] com uma distribuição de 46.6% de RYGB, 27.8% SG, 17.8% LAGB e 2.2% BPD/DS.^[153]

b) Indicações cirúrgicas

O consenso da conferência da NIH de 1991, criou as primeiras *guidelines* da cirurgia bariátrica, considerando-a uma opção efectiva para o tratamento de indivíduos com:

- Obesidade grave ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$); ou
- $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbilidades associadas, como: DMII, dislipidemia, SAOS, síndrome de hipoventilação associada à obesidade, HTA e patologia degenerativa osteoarticular.

Antes da proposta cirúrgica era necessário: excluir anomalias endócrinas que pudessem contribuir para a obesidade; e os pacientes tinham previamente de ter sido submetidos a uma abordagem médica para perda de peso, sem resultado.^[154]

Estas *guidelines* foram posteriormente testadas, devido a novos dados sugerindo um possível benefício da cirurgia num leque mais alargado de pacientes. DeMaria e colegas^[155] verificaram que o LRYGB originava uma perda de peso significativa e resolução de DMII em 76% dos pacientes com IMC entre 30-35 kg/m^2 . Outro grupo comparou os resultados de pacientes com IMC entre 30-40 kg/m^2 submetidos a LAGB ou a um programa médico de perda de peso,^[156] verificando-se uma perda do excesso de peso de 62.5% no grupo cirúrgico e de 4.3% no grupo médico. Além disso, o grupo submetido a LAGB apresentou reduções muito mais significativas na HbA1c e nos níveis de glicose e insulina plasmáticas.

Considerando estes resultados, a conferência da *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*, de 2004, estabeleceu um consenso para ampliar as indicações cirúrgicas a pacientes com IMC entre 30 e 34.9 kg/m^2 cujas comorbilidades são susceptíveis de sofrer melhoria significativa ou cura com uma perda de peso substancial e sustentada.^[157]

c) Resultados cirúrgicos

▪ Mortalidade

São vários os estudos que demonstram uma melhoria na sobrevivência em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, quando comparados com um grupo controlo de pacientes com obesidade severa não operados: num estudo de coorte com 5 anos de

seguimento,^[158] a taxa de mortalidade no grupo cirúrgico foi de 0,68% e de 6,17% no grupo controlo, traduzindo uma redução de 89% do risco relativo de morte; Adams e colegas^[159] verificaram também que, no grupo cirúrgico, a mortalidade por qualquer causa diminuía em 40%; e num estudo randomizado e controlado demonstrou-se que ao fim de 24 meses de seguimento, a terapêutica cirúrgica era mais favorável que a médica.^[160]

A cirurgia bariátrica é então, actualmente, considerada o método mais eficaz para atingir uma perda de peso sustentada em pacientes com obesidade severa,^[161, 162] tendo uma taxa de mortalidade global pós-operatória de 0,1-0,5% e uma baixa frequência de efeitos adversos, apresentando um perfil de segurança semelhante ao de uma colecistectomia laparoscópica ou de uma histerectomia.^[163]

▪ Perda de peso

No *Swedish Obese Study* (SOS) foram seguidos prospectivamente e ao longo de 20 anos, dois grupos de pacientes: um grupo de 2010 pacientes submetidos a cirurgia da obesidade (13% a *bypass* gástrico; 19% banda gástrica e 68% a SG) e um grupo de 2037 pacientes controlo a receber tratamento médico. A média de perda de peso após 2, 10, 15 e 20 anos foi de 23%, 17%, 16% e 18% no grupo cirúrgico, e de 0%, 1%, 1% e 1% no grupo controlo, respectivamente. A média de redução do peso aos 20 anos foi de 15% com a banda gástrica e de 25% com o *bypass* gástrico.^[164]

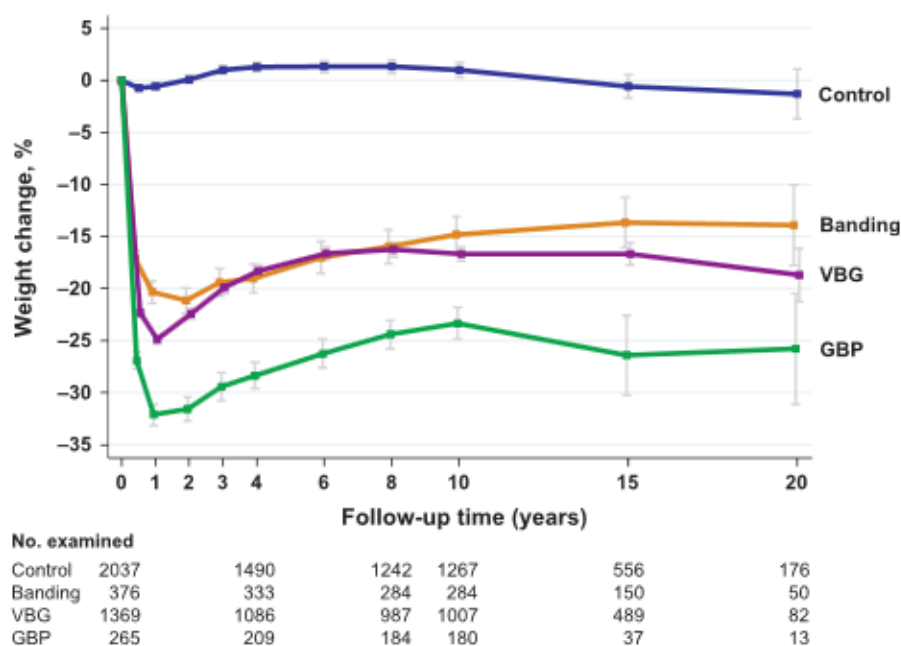


Gráfico 1— Percentagem média de perda de peso em pacientes do grupo controlo e do grupo cirúrgico durante 20 anos de seguimento no estudo SOS. Procedimentos cirúrgicos: banda gástrica, gastroplastia vertical calibrada/sleeve gástrico (VBG) ou *bypass* gástrico (GBP).^[164]

Um amplo estudo de O'Brein e colegas^[165] analisou os resultados de 709 pacientes submetidos a LAGB, tendo obtido uma perda do excesso de peso de 52% aos 2 anos. Quando comparada com outros procedimentos, a LAGB associa-se a menor perda de peso.^[166]

Comparando os resultados de pacientes submetidos a RYGB e a LAGB verifica-se, em vários estudos, superioridade do RYGB tanto a nível de perda de peso como de redução de comorbilidades associadas à obesidade.^[167-169]

Uma revisão retrospectiva da *Bariatric Outcomes Longitudinal Database* incluindo mais de 400000 pacientes submetidos a BPD-DS ou a RYGB mostrou que, entre 2007-2010, a BPD-DS resultou em 79% de perda do excesso de peso, enquanto o RYGB permitiu 67% de perda do excesso de peso, ao fim de 2 anos de seguimento.^[170] São vários os estudos que documentam maior percentagem de perda do excesso de peso com estes 2 procedimentos, sendo essa perda também mais duradoura quando comparada com procedimentos meramente restritivos, no entanto este benefício tem como custo maior taxa de complicações e efeitos adversos.^[171]

O SG tem vindo a ser uma técnica cada vez mais realizada, com resultados publicados de perda de peso comparáveis aos do RYGB, sendo cada vez mais reconhecido como tendo possíveis efeitos metabólicos semelhantes aos do RYGB.^[172] Um estudo recente reportou que aos 5 anos, a perda do excesso de peso média com o SG era de 86%.^[173] Contudo, existem estudos com resultados mais modestos a longo prazo, com muitos pacientes a necessitar de cirurgia de revisão por não atingirem a perda de peso adequada ou por reganho do peso (especialmente se $IMC > 50 \text{ kg/m}^2$).^[174]

Além do efeito na perda de peso, vários estudos têm demonstrado que a cirurgia bariátrica pode melhorar as comorbilidades associadas à obesidade, um deles obteve, ao fim de 1 ano, uma percentagem de pacientes com resolução/melhoria da DMII de 47% com LAGB, de 83% RYGB e de 98% BPD.^[175, 176]

De acordo com os resultados publicados, podemos estabelecer um gradiente de eficácia na perda de peso e melhoria da DMII: BPD a técnica mais eficaz, seguida da RYGB, SG e por fim da LAGB. Relativamente ao perfil de segurança destas técnicas, o gradiente parece ser inverso.^[177]

IV. Cirurgia Metabólica

a) Surgimento de uma nova disciplina

A introdução da cirurgia bariátrica para o tratamento da obesidade grave foi acompanhada do estudo das modificações da anatomia e fisiologia gastrointestinal que eram induzidas nessa população, com a particularidade de ser uma população com alta prevalência de DMII e SM. Assim começaram a surgir relatos de que a cirurgia melhorava essa síndrome e, particularmente, a DMII.^[178-180]

No início dos anos 90, Pories e colegas reportaram resultados de remissão clínica da hiperglicemia após realização de *bypass* gástrico.^[181, 182] Apesar da consistência e frequência cada vez maior destes resultados, o reconhecimento da possível remissão da DMII após cirurgia GI permaneceu ignorado pelas Sociedades de Diabetes várias décadas.^[183]

Em 1999, F. Rubino^[184] encontrou acidentalmente o relato dos resultados da BPD em indivíduos com obesidade mórbida, em que a avaliação laboratorial realizada um mês pós-operatório mostrou uma normalização da glicemia na maioria dos pacientes com DMII. Este efeito tão radical e súbito da cirurgia na DMII, antes mesmo de se atingir uma perda de peso significativa, sugeriu então que este efeito antidiabético devia ser independente da perda de peso, possivelmente por alteração das respostas hormonais intestinais.^[35]

O reconhecimento de que os mecanismos de acção da cirurgia não são simplesmente mecânicos, mas metabólicos por natureza, providenciou a fundamentação para o tratamento cirúrgico da DMII e da doença metabólica. Em 2002, na publicação do *Annals of Surgery*, sugeriu-se que a cirurgia GI deveria ser considerada uma intervenção legítima para o tratamento da DMII.^[184]

Este novo conceito foi ganhando aceitação progressivamente ao longo da última década, particularmente após a conferência internacional da *Diabetes Surgery Summit-I* (DSS-I), em 2007, onde se recomendou, pela primeira vez, a cirurgia GI para o tratamento da DMII. Nas recomendações constava então que a “cirurgia da diabetes” devia ser considerada em indivíduos diabéticos e obesos com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$; mas também em pacientes cuidadosamente selecionados com IMC entre 30-35 kg/m^2 e com uma DMII mal controlada por alterações do estilo de vida e medicação. Este último grupo de pacientes seria, à priori, excluído da indicação de realizar um procedimento

bariátrico tradicional.^[185] Após esta conferência internacional, o conceito “cirurgia metabólica” emergiu rapidamente para designar uma abordagem cirúrgica mais abrangente para o tratamento da DMII e da obesidade.

Em 2009, a ADA introduziu pela primeira vez a cirurgia bariátrica nos *Standards of Care* para o tratamento da DMII, limitando, no entanto, o seu uso a pacientes com IMC > 35 kg/m², devido à falta de evidência para IMC's inferiores.^[186, 187]

Em 2015 aconteceu a 2ª conferência da DSS^[177] cujas *guidelines* recomendam a cirurgia metabólica para o tratamento da DMII em pacientes apropriadamente selecionados, que cumpram os seguintes critérios:

- IMC ≥ 40 kg/m², independentemente do controlo glicémico ou da complexidade dos regimes para reduzir a glicémia; ou
- IMC entre 35-39.9 kg/m² com controlo inadequado da hiperglicemia, apesar de terapêutica médica otimizada; ou
- IMC 30-34.9 kg/m² e controlo inadequado da hiperglicemia, apesar de terapêutica médica oral ou injectável (incluindo insulina) otimizada.

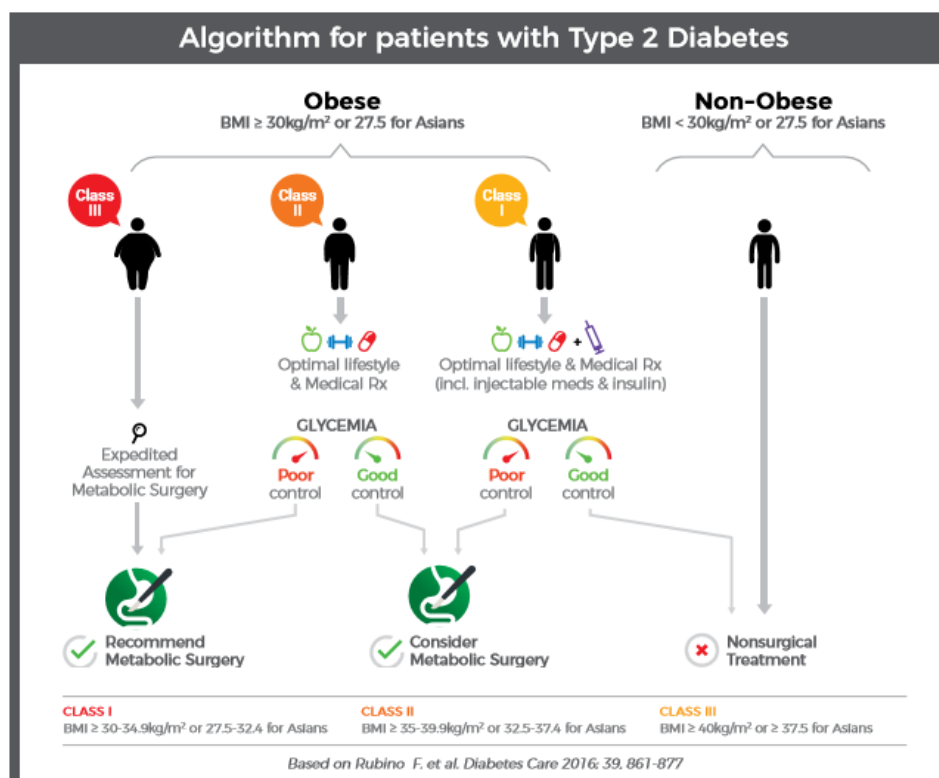


Figura 3 – Algoritmo cirúrgico para pacientes com DMII.^[177]

b) Definição

A cirurgia metabólica deve ser definida e caracterizada pela sua intenção de tratar a DMII e, secundariamente, a obesidade, na perspectiva de uma doença metabólica, em oposição à cirurgia bariátrica tradicional, cujo objectivo é “meramente” a redução de peso e melhoria das comorbilidades.^[188]

Considerando esta definição, os procedimentos tradicionalmente usados na cirurgia bariátrica (LAGB, SG, RYGB e BPD) podem ser considerados como cirurgia metabólica quando usados com intenção primária de melhorar o controlo metabólico e reduzir o risco CV, em pacientes com obesidade e diabetes, independentemente do IMC ser superior ou inferior a 35 kg/m² (o *cut-off* para cirurgia bariátrica).^[183]

Alguns autores defendem então que o termo cirurgia bariátrica deve ser reservado para casos em que a cirurgia tem como intenção primária a melhoria das complicações físicas do excesso de peso.^[183]

	Bariatric surgery	Metabolic surgery
Purpose	Weight loss	Glycemic/metabolic control; CV risk reduction
Indication criteria	BMI-centric	Uncontrolled type 2 diabetes, metabolic syndrome, NASH, increased CV risk
Operations	Traditional (RYGB, SG, BPD, LAGB)	Traditional (RYGB, SG, BPD, LAGB) Investigational (DJB, IT endoscopic duodenal Sleeve)
Measures of outcome	Weight loss (excess weight loss)	Glycemic control, blood pressure, lipid control, CV risk reduction, weight loss
Presumed mechanisms of action	Restriction to food intake/malabsorption	Several, complex, neuroendocrine

Tabela 3 – Diferenças entre a cirurgia bariátrica e metabólica.^[183]

c) Resultados cirúrgicos

▪ DMII

No estudo prospectivo controlado do SOS verificou-se também que o grupo cirúrgico apresentava maior taxa de remissão da DMII, aos 2 e 10 anos, comparado com o controlo,^[164] tendo vários outros estudos obtido resultados semelhantes.^[158, 192]

Uma revisão sistemática e meta-análise clássica, conduzida por Buchwald e colegas,^[190] englobando 621 estudos com 135246 pacientes submetidos a todos os tipos de cirurgia bariátrica, verificou que 82% dos pacientes com DMII tinham resolução completa da doença (HbA1c<6,5%, sem necessidade de medicação), nos primeiros 2 anos após a cirurgia, e que 62% permaneciam sem a doença por mais de 2 anos. Além desta revisão, outros estudos controlados e randomizados também comprovam a maior

eficácia no controlo glicémico de todos os procedimentos cirúrgicos (RYGB, BPD, SG e LAGB), comparativamente à terapêutica médica.^[156, 189, 191]

No entanto, a resposta dos doentes diabéticos à cirurgia metabólica é influenciada pela duração da doença, perda de peso após a cirurgia e terapêutica prévia da DMII, sendo que uma menor duração da doença (<10 anos), maior perda de peso e DMII não insulino-tratada, se associa a um melhor controlo glicémico pós-operatório.^[174, 192, 193]

▪ HTA

Liange e colegas^[194] verificaram uma diminuição significativa da necessidade de fármacos anti-hipertensores no grupo cirúrgico, comparado com o controlo; outro estudo demonstrou que o RYGB contribui para a remissão da HTA em 69% dos pacientes, após 1 ano de seguimento.^[195]

▪ Perfil lipídico

O RYGB causou uma resolução/melhoria da hiperlipidémia em cerca de 80-100% dos pacientes.^[196] Os pacientes submetidos a LAGB apresentavam uma normalização da hipertrigliceridemia de 72% aos 18 meses.^[197] Noutro estudo verificou-se redução de 41% dos TAG, elevação de 23% da HDL e redução de 19% da LDL, 1 ano após a cirurgia, com estes efeitos a manterem-se aos 2 anos de seguimento.^[198]

▪ Risco CV, mortalidade global e outras comorbilidades da obesidade

O estudo SOS^[199] também verificou que a cirurgia resulta numa maior redução da mortalidade global a longo prazo e da incidência de DMII, EAM, AVC e cancro. Em 2014, Kwok e colegas^[200] corroboraram estes resultados, demonstrando uma redução de 50% do risco destes eventos CV após a cirurgia; noutro estudo obteve-se uma diminuição da mortalidade de 56% na doença arterial coronária, de 92% na DMII e de 60% no cancro, no grupo cirúrgico.^[159]

Diversos estudos têm verificado a eficácia da cirurgia na melhoria de SAOS, hipoventilação associada à obesidade, *Pseudotumor Cerebri*, NASH, SOP, refluxo gastroesofágico, incontinência urinária, doença articular degenerativa e insuficiência venosa dos membros inferiores.^[201]

A cirurgia metabólica é, então, o tratamento mais eficaz e com benefícios comprovados a longo prazo para o tratamento da SM.^[202]

d) Mecanismos de adaptação do TGI à cirurgia

Inicialmente a hipótese mais aceite para explicar os benefícios metabólicos da cirurgia era a perda de peso. Contudo, constatou-se uma melhoria do controlo glicémico no pós-operatório imediato, antes mesmo de uma perda de peso significativa, o que alertou para a existência de mecanismos de controlo glicémico independentes da perda de peso.^[203–205] Além disso, ao comparar os efeitos de uma técnica puramente restritiva (LAGB) com o RYGB verifica-se que, mesmo para uma perda de peso semelhante, a remissão da DMII é significativamente superior com o RYGB.^[206, 207]

Comprova-se então que, mais do que a restrição calórica e perda de peso, é a alteração do trânsito intestinal que origina uma rápida melhoria do controlo glicémico,^[208] através de mecanismos neuroendócrinos e metabólicos, tais como: alterações nas hormonas intestinais, nos ácidos biliares, no microbioma GI e na detecção de nutrientes.^[184, 209]

▪ Hormonas GI, adipocinas e outros factores envolvidos no controlo glicémico

Foram sugeridas 2 hipóteses para explicar o controlo glicémico com a cirurgia:

- Hipótese do “intestino distal”: sugere que a chegada mais rápida de nutrientes menos digeridos ao intestino delgado distal (por exclusão do duodeno e jejuno proximal) desencadeia a produção de hormonas intestinais envolvidas no controlo glicémico,^[210] como as incretinas, que estimulam a secreção de insulina e a saciedade.^[211, 212] Verificou-se que os níveis pós-prandiais de GLP-1 parecem aumentar no período pós-operatório do SG e RYGB, comparativamente aos grupos controlo, tanto em animais como humanos.^[213–216] No entanto, alguns investigadores sugerem que o GLP-1 não estará provavelmente envolvido na melhoria da DMII após a cirurgia, pela sua contribuição na melhoria da função das células β pancreáticas parecer minor.^[217, 218]

- Hipótese do “intestino proximal”: defende que a exclusão do duodeno e jejuno proximal do trânsito de nutrientes previne a secreção de um suposto sinal que promove IR e DMII.^[219] Extractos proteicos não identificados foram encontrados, em ensaios celulares e *in vivo*, no duodeno e jejuno de roedores e humanos diabéticos, sendo possivelmente indutores de IR.^[220] Para justificar esta hipótese, Rubino desenvolveu a teoria anti-incretina: o sistema de incretinas, pela sua acção estimuladora da libertação de insulina, pode causar hipoglicemia, sendo razoável considerar a existência de um sistema “anti-incretina” com acções opostas, para manter a normoglicemia.^[221]

Para testar estas 2 hipóteses, Rubino e colegas^[222] realizaram um estudo com ratinhos diabéticos submetidos a *bypass* duodeno-jejunal (DJB - uma técnica de RYGB com preservação gástrica e exclusão do intestino proximal) ou a gastrojejunostomia (GJ - sem exclusão intestinal) comparados com um grupo controlo não operado. Os ratinhos submetidos a GJ eram depois reoperados para excluir o intestino proximal; e uma restauração do TGI era feita nos submetidos a DJB. Verificaram que não existiam diferenças a nível da ingesta alimentar, peso corporal ou da absorção de nutrientes entre os grupos cirúrgicos, no entanto o grupo do DJB apresentou uma melhoria significativa na tolerância oral à glicose, comparativamente aos restantes. A GJ não alterou a homeostasia da glicose, mas com a exclusão posterior do duodeno ocorreu uma melhoria significativa da tolerância à glicose. Contrariamente, ao restaurar a passagem duodenal no DJB, restabeleceu-se um défice de tolerância à glicose. Assim concluiu-se que ultrapassar um segmento de intestino proximal melhora directamente a DMII, independentemente dos efeitos na ingesta alimentar, peso, absorção ou na entrega de nutrientes ao intestino distal, corroborando a 2ª hipótese.

Outras hormonas intestinais, como GLP-2, PYY, grelina e adipocinas têm sido apontadas como possíveis responsáveis pela melhoria metabólica com a cirurgia.^[223]

O mecanismo de acção da grelina parece ser alterado após RYGB e SG,^[224] e apesar da diminuição da sua produção parecer uma explicação plausível para a melhoria da DMII no pós-operatório, os estudos são controversos,^[225, 226] um deles constatou que as concentrações de grelina aumentavam após RYGB, devido à perda de peso, mas diminuía após SG, possivelmente devido à ressecção gástrica.^[227, 228]

Verificou-se também que o RYGB e o SG podem diminuir as concentrações séricas de biomarcadores pró-inflamatórios e aumentar os anti-inflamatórios; por exemplo, 6 meses após RYGB ocorreu uma diminuição das concentrações de leptina, PCR e TNF- α ; e um aumento da adiponectina.^[229, 230]

De uma forma generalizada, é inteiramente concebível que as alterações hormonais sejam o que permite uma manutenção a longo prazo da perda de peso após cirurgia metabólica.^[35]

▪ **Ácidos Biliares (AB)**

Além do seu papel na absorção de vitaminas lipossolúveis e lípidos, os AB têm sido cada vez mais reconhecidos como moléculas endócrinas, com uma possível influência no controlo glicémico.^[171]

Os AB plasmáticos ligam-se ao receptor acoplado à proteína G (TGR5) existente nas células enteroendócrinas do fígado, do músculo esquelético e do tecido adiposo castanho; a sua activação leva ao aumento da libertação de GLP-1, com consequente melhoria da secreção e sensibilidade à insulina.^[231] Os AB estão também envolvidos na regulação do metabolismo hepático da glicose, através de receptores nucleares via receptor Farnesoid X, altamente expressos no fígado e intestino, estimulando a produção íleal pós-prandial de FGF-19, que cursa com uma melhoria indirecta do perfil da glicose pela inibição da gliconeogénese.^[232–234]

O aumento dos AB circulantes ocorre após RYGB e SG, mas não após LAGB, o que sugere que este aumento se deve à modificação da anatomia GI, resultando numa melhoria da sensibilidade à insulina, da secreção de incretinas e da glicémia pós-prandial.^[235–237]

▪ **Microbioma GI**

O microbioma GI humano é uma entidade complexa composta por mais de 1000 espécies de microrganismos comensais,^[238] sendo a sua composição influenciada pela dieta, estilo de vida, exercício físico, antibióticos e pela herança genética.^[239] Embora presente ao longo de todo o tracto GI, encontra-se em maior concentração no íleon e cólon. Em condições fisiológicas contribui para a maturação do sistema GI, defesa do hospedeiro contra patogénios, degradação de polissacarídeos não digeríveis e para o controlo da homeostasia energética.^[240]

O microbioma modula a obtenção de energia através da dieta rica em fibras, do armazenamento de gordura, do conteúdo lipopolissacarídeo (LPS) e da produção de ácidos gordos de cadeia curta, estes, por sua vez, regulam a ingesta alimentar, a sinalização de insulina e desencadeiam uma inflamação de baixo grau.^[114, 241–243]

A permeabilidade intestinal é finamente regulada pelo microbioma, além de por outros factores locais.^[244] Em ratinhos com obesidade induzida pela dieta, verifica-se que modificações no microbioma se associam a alterações na permeabilidade intestinal, nomeadamente numa redução da expressão de proteínas juncionais nas células epiteliais; e aumento da passagem de nutrientes e/ou de LPS, responsáveis por uma

inflamação sistêmica e IR.^[245] Assim, pensa-se que a modulação da composição do microbioma, com antibióticos ou probióticos, possa melhorar a permeabilidade intestinal e consequentemente diminuir a endotoxemia e a intolerância à glicose.^[246]

Tem-se então sugerido que a obesidade e a DMII possam estar relacionadas com alterações na composição do microbioma, nomeadamente diminuição da diversidade e riqueza genética.^[247, 248] Comprovou-se que existem diferenças na composição do microbioma em indivíduos com e sem obesidade:^[249, 250] ratinhos sem microbioma parecem estar protegidos da obesidade induzida pela dieta rica em gorduras e das alterações metabólicas,^[251] enquanto ratinhos transplantados com microbioma de dadores obesos desenvolvem um aumento do conteúdo lipídico e IR;^[252, 253] e em humanos, verificou-se uma melhoria da sensibilidade à insulina 6 semanas após o transplante fecal alogénico do microbioma de um dador magro para um indivíduo com SM, associando-se a uma alteração na composição do microbioma.^[254]

A cirurgia metabólica induz modificações na ecologia do microbioma,^[255] o que pode explicar os seus efeitos no metabolismo e deposição lipídica.^[256] Ratinhos sem microbioma submetidos a transplantes fecais de dadores que realizaram RYGB atingiram uma perda de peso substancial, comparativamente aos que receberam transplante de dadores não operados. Assim é possível que as alterações no microbioma induzidas pelo RYGB possam modular o peso corporal do hospedeiro.^[257]

▪ Detecção de nutrientes

Parece existir um sensor de nutrientes a nível intestinal que desencadeia um *feedback* negativo intestino-cérebro-fígado, inibindo a gliconeogénese hepática e a ingesta alimentar, para manter a homeostasia da glicose.^[258] Na obesidade e DMII estes mecanismos aparentam estar disfuncionais. No entanto, o jejuno parece ser capaz de recuperar esta capacidade após cirurgia de *bypass* duodeno-jejunal.^[259]

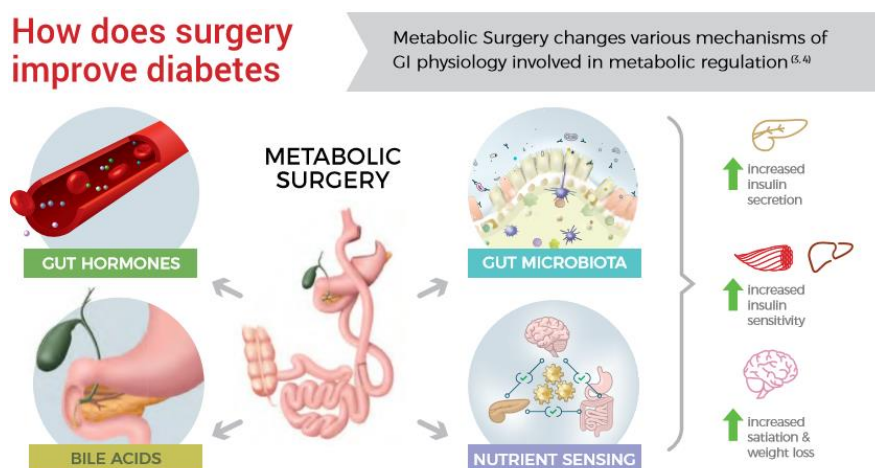


Figura 4 – Mecanismos envolvidos nas alterações metabólicas após a cirurgia.^[177]

Conclusão

A síndrome metabólica, como entidade individual, continua a ser um conceito controverso, no entanto, os factores de risco metabólicos associados à obesidade estão bem estabelecidos, sendo a sua fisiopatologia cada vez melhor identificada.

Devido à ineficácia da terapêutica médica no controlo do peso e das comorbilidades da obesidade, a abordagem cirúrgica, inicialmente a cirurgia bariátrica desenvolveu-se como alternativa, apresentando eficácia na perda de peso a longo prazo. Com a constatação de que a cirurgia bariátrica também apresentava efeitos benéficos na melhoria das comorbilidades associadas à obesidade, surgiu a cirurgia metabólica, com efeitos a nível de sobrevivência, redução de peso, controlo glicémico e tensional, melhoria do perfil lipídico e de outras comorbilidades associadas à obesidade, comprovados em diversos estudos. No entanto, ainda não existem ensaios clínicos controlados e randomizados.

A cirurgia metabólica torna-se uma importante componente no tratamento da obesidade e SM, sendo cada vez mais reconhecida. Embora, actualmente, as *guidelines* mais utilizadas, nomeadamente em Portugal, sejam as da NIH de 1991, com foco no IMC, provavelmente com o crescente reconhecimento dos resultados da cirurgia metabólica, estas passarão a ter um foco mais em factores metabólicos, tal como as recomendações propostas pela 2ª conferência da DSS de 2015.

No futuro, a cirurgia metabólica poderá então melhorar ou mesmo curar doenças crónicas, anteriormente consideradas apenas médicas, como a DMII, contribuindo significativamente para a melhoria do prognóstico dos doentes. Com o reconhecimento dos mecanismos de adaptação do tracto gastrointestinal à cirurgia torna-se possível que a abordagem terapêutica da obesidade e SM seja cada vez mais dirigida e eficaz.

Agradecimentos

À minha orientadora, Dr.^a Ana André, por ter aceite o desafio de me apoiar e orientar na realização do Trabalho Final de Mestrado, por toda a sua disponibilidade, empenho e amizade.

À minha mãe, presente em todas as etapas da minha vida.

Aos meus amigos, verdadeiramente imprescindíveis ao longo do meu percurso académico.

Referências Bibliográficas

1. Celio, A. and Pories, W. (2016) A History of Bariatric Surgery The Maturation of a Medical Discipline. *Surgical Clinics of NA*, 96, 655–667.
2. Deitel, M. (2013) A brief history of the surgery for obesity to the present, with an overview of nutritional implications. *J Am Coll Nutr*, 32(2), 136–42.
3. Deitel, M. (2006) The obesity epidemic. *Obes Surg*, 16 (4), 377–8.
4. Eknayan, G. (2006) A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad. *EAdv Chronic Kidney Dis*, 13(4), 421–7.
5. Rodger, D., McFetridge, J. and Price, T. (1950) The management of obesity. *Can Med Assoc J*, 63(3), 265–9.
6. Gu, D., Reynolds, K., Wu, X., Chen, J., Duan, X., Reynolds, R., et al. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*, 3 (65), 1398–1405.
7. Deitel, M. (2003) Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg*, 13, 329–330.
8. Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., et al. (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 384(9945), 766–81.
9. World Health Organization (WHO) Fact Sheet. Media Center; Obesity and Overweight. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed January 2018.
10. Sturm, R. (2003) Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med*, 163(18), 2146–8.
11. Flegal, K., Carroll, M., Ogden, C. and Johnson, C. (2002) Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999–2000. *JAMA*, 288(14), 1723–7.
12. Carmo, I., Santos, O., Camolas, J., Vieira, J., Carreira, M., Medina, L., et al. (2007) National Prevalence of Obesity Overweight and obesity in Portugal : national prevalence in 2003 – 2005. *Obesity Research*, 9, 11–19.
13. Instituto Nacional de Estatística, I.N. de S.D.R.J. (2016) Inquérito Nacional de Saúde 2014. Lisboa. INE, www.ine.pt.
14. Colditz, G., Willett, W., Rotnitzky, A. and Manson, J. (1995) Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 122(7), 481–6.
15. Chan, J., Rimm, E., Colditz, G., Stampfer, M. and Willett, W. (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*, 17(9), 961–9.
16. Hodge, A. and Zimmet, P. (1994) The epidemiology of obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 8, 577–599.
17. World Health Organization (WHO) (2015) Health topics. Obesity. 2015.
18. Alberti, K., Zimmet, P. and Shaw, J. (2005) The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*, 366(9491), 1059–62.
19. NCEP-ATPII (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143–421.
20. O'Neill, S. and O'Driscoll, L. (2015) Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*, 16(1), 1–12.
21. Van Itallie, T. (1980) Morbid obesity: a hazardous disorder that resists conservative treatment. *Am J Clin Nutr*, 33(2 Suppl), 358–63.
22. Sjostrom, C., Lissner, L., Wedel, H. and Sjostrom, L. (1999) Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obesity Research*, 7(5), 477–84.
23. Adams, T., Davidson, L., Litwin, S., Kolotkin, R., LaMonte, M., Pendleton, R., et al. (2012) Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *Journal of the American Medical Association*, 308, 1122–1131.

24. Flum, D., Belle, S., King, W., Wahed, A., Berk, P., Chapman, W., et al. (2009) Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Eng J Med*, 361(5), 445–454.
25. Christou, N., Sampalis, J., Liberman, M., Look, D., Auger, S., McLean, A., et al. (2004) Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Annals of Surgery*, 240(3), 416–423.
26. Flum, D. and Dellinger, E. (2004) Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*, 199(4), 543–51.
27. Karlsson, J., Taft, C., Ryden, A., Sjostrom, L. and Sullivan, M. (2007) Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International Journal of Obesity*, 31, 1248–1261.
28. Dixon, J., Le Roux, C., Rubino, F. and Zimmet, P. (2012) Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet*, 379, 2300–2311.
29. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Co.
30. Mckenney, R. and Short, D. (2011) Tipping the Balance: the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Surgical Clinics of NA*, 91, 1139–1148.
31. Apovian, C., Aronne, L., Bessesen, D., McDonnell, M. and Murad, M. (2015) Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100, 342–362.
32. Wolf, A. and Colditz, G. (1998) Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*, 6(2), 97–106.
33. Wren, A., Seal, L., Cohen, M., Brynes, A., Frost, G., Murphy, K., et al. (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5992.
34. Druce, M., Wren, A., Park, A., Milton, J., Patterson, M. and Frost, G. (2005) Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)*, 29, 1130.
35. Smith, B., Schauer, P. and Nguyen, N. (2011) Surgical Approaches to the Treatment of Obesity: Bariatric Surgery. *Med Clin N Am*, 95, 1009–1030.
36. Foster-Schubert, K., McTiernan, A., Frayo, R., Scnwartz, R., Rajan, K. and Yasui, Y. (2005) Human plasma ghrelin levels increase during a one-year exercise program. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 820.
37. Considine, R., Sinha, M., Heiman, M., Kriauciunas, A., Stephens, T. and Nyce, M. (1996) Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, 334(5), 292–5.
38. Kousta, E., Hadjiathanasiou, C., Tolis, G. and Papathanasiou, A. (2009) Pleiotropic Genetic Syndromes with Developmental Abnormalities Associated with Obesity. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 22(7), 581–592.
39. Barnett, A., Eff, C., Leslie, R. and Pyke, D. (1981) Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 20(2), 87–93.
40. Stunkard, A., Sorensen, T., Hanis, C., Teasdale, T., Chakraborty, R. and Schull, W. (1986) An adoption study of human obesity. *N Engl J Med*, 314(4), 193–8.
41. Mutch, D. and Clément, K. (2006) Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet*, 2(12), e188.
42. Rankinen, T., Perusse, L., Weisnegel, S., Snyder, E., Chagnon, Y. and Bouchard, C. (2002) The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res*, 10(3), 196–243.
43. Barness, L., Opitz, J. and Gilbert-Barness, E. (2007) Obesity: Genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet*, Part A 142, 3016–3034.
44. Bell, C., Walley, A. and Froguel, P. (2005) The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.*, 6(3), 221–34.
45. Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L., Woolf, E., Weng, X., Ellis, S., et al. (1996) Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84(3), 491–5.

46. Campfield, L., Smith, F. and Burn, P. (1996) The OB protein (leptin) pathway—a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res*, 28(12), 619–32.
47. Pelleymounter, M., Cullen, M., Baker, M., Hecht, R., Winters, D. and Boone, T. (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269(5223), 540–3.
48. Montague, C., Farooqi, I., Whitehead, J., Soos, M., Rau, H. and Wareham, N. (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903–8.
49. Farooqi, I., Jebb, S., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C. and Prentice, A. (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 341(12), 879–84.
50. Alonso, R., Fariás, M., Alvarez, V. and Cuevas, A. The Genetics of Obesity. In: Rodriguez-Oquendo A. Ed. Translational Cardiometabolic Genomic Medicine. USA, 2015, 161-173.
51. Hinney, A., Vogel, C. and Hebebrand, J. (2010) From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19(3), 297e310.
52. Patel, M. and Srinivasan, M. (2002) Metabolic programming: causes and consequences. *J Biol Chem*, 277, 1629–32.
53. Christakis, N. and Fowler, J. (2007) The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*, 357(4), 370–9.
54. Devaux, M., Sassi, F. and Church, J. (2011) Exploring the relationship between education and obesity. *OECD Journal: Economic Studies*, 1, 1–40.
55. Santos, J., Kislaya, I. and Gaio, V. Influência dos fatores socioeconómicos no excesso de peso e obesidade na população portuguesa em 2014. *Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Pública Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal*.
56. Monteiro, C., Moura, E., Conde, W. and Popkin, B. (2004) Public Health Reviews Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries : a review. *Bull World Health Organ*, 82(12), 940–6.
57. Allender, S. and Rayner, M. (2007) The burden of overweight and obesity-related ill health in the UK. *Obesity Reviews*, 8(5), 467–473.
58. Must, A., Spadano, J., Coakley, E., Field, A., Colditz, G. and Dietz, W. (1999) The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*, 282(16), 1523–9.
59. Flegal, K., Kit, B., Orpana, H. and Graubard, B. (2013) Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(1), 71–82.
60. Does body weight affect cancer risk? Available at: <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/dietandphysicalactivity/bodyweightandcancerisk/bodyweight-and-cancer-risk-effects>. Accessed November, 2017.
61. Cancer facts and figures 2015. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>. Accessed November, 2017.
62. Allison, D., Fontaine, K., Manson, J., Stevens, J. and Van Itallie, T. (1999) Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA*, 282(16), 1530–8.
63. Wolf, A. (1998) What is economic case for treating obesity? *Obes Res*, 6(Suppl1), 2S–7S.
64. Fontaine, K., Redden, D., Wang, C., Westfall, A. and Allison, D. (2003) Years lost of life due to obesity. *JAMA*, 289(2), 187–93.
65. Fouse, T. and Brethauer, S. (2016) Resolution of Comorbidities and Impact on Longevity Following Bariatric and Metabolic Surgery Obesity. *Surgical Clinics of NA*, 96, 717–732.
66. Halperin, F., Ding, S., Simonson, D., Panosian, J., Goebel-Fabbri, A. and Wewalka, M. (2014) Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg*, 149(7), 716–26.
67. Ito, T. and Jensen, R. (2010) Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium.

- Curr Gastroenterol Rep.*, 12(6), 448–57.
68. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. (2005) The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 28(9), 2289–304.
 69. Reaven, G. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595–607.
 70. Alberti, K. and Zimmet, P. (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7), 539–53.
 71. Balkau, B. and Charles, M. (1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of insulin resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16(5), 442–3.
 72. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). (2001) *JAMA*, 285(19), 2486–97.
 73. Einhorn, D., Reaven, G., Cobin, R., Ford, E., Ganda, O. and Handelsman, Y. (2003) American college of endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 9(3), 237–52.
 74. Ford, E. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, 28(11), 2745–9.
 75. Genser, L., Mariolo, J., Castagneto-gissey, L., Panagiotopoulos, S. and Rubino, F. (2016) Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. *Surgical Clinics of NA*, 96, 681–701.
 76. Iribarren, C., Go, A., Husson, G., Sidney, S., Fair, J. and Quertermous, T. (2006) Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? *J Am Coll Cardiol*, 48(9), 1800–7.
 77. Kohli, P. and Greenland, P. (2006) Role of the metabolic syndrome in risk assessment for coronary heart disease. *JAMA*, 295(7), 819–21.
 78. Smith, D. and LeRoith, D. (2004) Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clin Cornerstone*, 6(2), 7–16.
 79. Poirier, P., Giles, T., Bray, G., Hong, Y., Stern, J., Pi-Sunyer, F., et al. (2006) Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical. *Circulation*, 113(6), 898–918.
 80. Steppan, C., Bailey, S., Bhat, S., Brown, E., Banerjee, R., Wright, C., et al. (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307–12.
 81. Kanaya, A., Wassel, F., Vittinghoff, E., Harris, T., Park, S., Goodpaster, B., et al. (2006) Adipocytokines and incident diabetes mellitus in older adults: the independent effect of plasminogen activator inhibitor 1. *Arch Intern Med*, 166(3), 350–6.
 82. Leon, B. and Maddox, T. (2015) Diabetes and cardiovascular disease: epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*, 6(13), 1246–58.
 83. Shoelson, S., Lee, J. and Goldfine, A. (2006) Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 116(7), 1793–801.
 84. Wannamethee, S., Whincup, P., Lennon, L. and Sattar, N. (2007) Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med*, 167(14), 1510–7.
 85. Gallagher, E.J., Karnieli, E. and Leroith, D. (2011) The Metabolic Syndrome — from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. *Medical Clinics of NA*, 95, 855–873.
 86. Mantzoros, C., Li, T., Manson, J., Meigs, J. and Hu, F. (2005) Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8), 4542–8.
 87. Kadowski, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K. and Tobe, K. (2006)

- Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 116(7), 1784–92.
88. Jo, J., Gavrilova, O., Pack, S., Mullen, S., Sumner, A., Cushman, S., et al. (2009) Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Comput Biol*, 5(3), e1000324.
 89. Tchernof, A. and Despres, J.-P. (2013) Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*, 93(1), 359–404.
 90. Bjorntorp, P. (1990) “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 10(4), 493–6.
 91. Virtue, S. and Vidal-Puig, A. (2010) Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta*, 1801(3), 338–49.
 92. Eckel, R. (1989) Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*, 320(16), 1060–8.
 93. Taniguchi, C., Emanuelli, B. and Kahn, C. (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7(2), 85–96.
 94. Castro, A., Kolka, C., Kim, S. and Bergman, R. (2014) Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58(6), 600–9.
 95. Jensen, M., Caruso, M., Heiling, V. and Miles, J. (1989) Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes*, 38(12), 1595–601.
 96. Kim, Y.-B., Shulman, G. and Kahn, B. (2002) Fatty acid infusion selectively impairs insulin action on Akt1 and protein kinase C lambda/zeta but not on glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem*, 277(36), 32915–22.
 97. Manzato, E., Zambon, S., Zambon, A., Cortella, A., Sartore, G. and Crepaldi, G. (1993) Levels and physicochemical properties of lipoprotein subclasses in moderate hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta*, 219(1–2), 57–65.
 98. Halle, M., Berg, A., Baumstark, M., Konig, D. and Huonker, M. (1999) Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 143(1), 185–92.
 99. Kwiterovich, P. (2002) Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*, 90(8A), 30i–47i.
 100. Eckel, R., Alberti, K. and Grundy, S. (2010) The metabolic syndrome. *Lancet*, 375(9710), 181–3.
 101. Butler, A., Janson, J. and Bonner-Weir, S. (2003) Beta-cell deficit and increased betacell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*, 52(1), 102–10.
 102. Unger, R. (2008) Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *JAMA*, 299(10), 1185–7.
 103. Bennet, W., Beis, C., Gbatei, M., Byfield, P. and Bloom, S. (1994) Amylin tonally regulates arginestimulated insulin secretion in rats. *Diabetologia*, 37(4), 436–8.
 104. Boden, G. and Chen, X. (1995) Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest*, 96(3), 1261–8.
 105. Lee, Y., Hirose, H., Ohneda, M., Johnson, J., McGarry, J. and Unger, R. (1994) Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta cell relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(23), 10878–82.
 106. Hoppener, J. and Lips, C. (2006) Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *Int J Biochem Cell Biol*, 38(5–6), 726–36.
 107. Brown, C., Higgins, M., Donato, K., Rohde, F., Garrison, R. and Obarzanek, E. (2000) Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*, 8(9), 605–19.
 108. Poitou, C., Dalmás, E., Renovato, M., Benhamo, V., Hajduch, F. and Abdenour, M. (2011) CD14^{dim}CD161⁺ and CD141⁺CD161⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31(10), 2322–30.

109. Magalhaes, I., Pingris, K., Poitou, C., Bessoles, S., Venteclef, N., Kiaf, B., et al. (2015) Mucosal-associated invariant T cell alterations in obese and type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*, 125(4), 1752–62.
110. Monteiro-Sepulveda, M., Touch, S., Mendes-Sa, C., Andre, S. and Poitou, C. (2015) Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling. *Cell Metab*, 22(1), 113–24.
111. Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. and Paquot, N. (2014) Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(2), 141–50.
112. Dalmas, E., Venteclef, N., Caer, C., Poitou, C. and Cremer, I. (2014) T cell-derived IL-22 amplifies IL-1b-driven inflammation in human adipose tissue: relevance to obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 63(6), 1966–77.
113. Hajer, G., van Haeften, T. and Visseren, F. (2008) Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*, 29(24), 2959–71.
114. Cox, A., West, N. and Cripps, A. (2015) Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(3), 207–15.
115. Zalesin, K., Franklin, B., Miller, W., Peterson, E. and McCullough, P. (2011) Impact of Obesity on Cardiovascular Disease. *Med Clin N Am*, 95, 919–937.
116. Eckel, R. (1997) Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 96(9), 3248–50.
117. Kim, H., Lee, J. and Kim, C. (2004) Effect of exercise training on muscle glucose transporter 4 protein and intramuscular lipid content in elderly men with impaired glucose tolerance. *Eur J Appl Physiol*, 93(3), 353–8.
118. Goodyear, L. and Kahn, B. (1998) Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*, 49(1), 235–61.
119. American Diabetes Association. (2008) Standards of medical care in diabetes–2008. *Diabetes Care*, 31(Suppl 1), S12–54.
120. Nissen, S. and Wolski, K. (2007) Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 356(24), 2457–71.
121. Sumithran, P., Prendergast, L., Delbridge, E., Purcell, K. and Shulkes, A. (2011) Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*, 365(17), 1597–1604.
122. Yu, J. and Kim, M. (2012) Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J*, 36(6), 391–398.
123. Morton, G., Cummings, D., Baskin, D., Barsh, G. and Schwartz, M. (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 443(7109), 289–295.
124. Volkow, N., Wang, G., Tomasi, D. and Baler, R. (2013) Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev*, 14(1), 2–18.
125. Pories, W. (2008) Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(11 Supp), S89–96.
126. Buchwald, H. and Buchwald, J. (2002) Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950–2000. *Obes Surg*, 12(5), 705–17.
127. Scott HW, J., Sandstead, H., Brill, A., Burko, H. and Younger, R. (1971) Experience with a new technique of intestinal bypass in the treatment of morbid obesity. *Ann Surg*, 174(4), 560–72.
128. Sherman, C.J., May, A., Nye, W. and Waterhouse, C. (1965) Clinical and metabolic studies following bowel by-passing for obesity. *Ann N Y Acad Sci*, 131(1), 614–22.
129. Buchwald, H. and Varco, R. (1971) A bypass operation for obese hyperlipidemic patients. *Surgery*, 70(1), 62–70.
130. Dewind, L. and Payne, J. (2014) Intestinal bypass surgery for morbid obesity: long-term results. *JAMA*, 312(9), 966.
131. Bondar, G. (1967) Complications of small intestinal short-circuiting for obesity. *Arch Surg*, 94(5), 707.
132. Herbert, C. (1975) Intestinal bypass for obesity. *Can Fam Physician*, 21(7), 56–9.

133. Mason, E. and Ito, C. (1967) Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am*, 47, 1345–51.
134. Alden, J. (1977) Gastric and jejunoileal bypass. *Arch Surg*, 112(7), 799.
135. Williams, S., Cunningham, E. and Pories, W. (2012) Surgical Treatment of Metabolic Syndrome. *Med Princ Pract*, 21, 301–309.
136. Wittgrove, A., Clark, G. and Tremblay, L. (1994) Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y: preliminary report of five cases. *Obes Surg*, 4(4), 353–7.
137. Lee, S. and Pryor, A. (2011) Future Directions in Bariatric Surgery. *Surg Clin N Am*, 91, 1373–1395.
138. Rabkin, R., Rabkin, J., Metcalf, B., Lazo, M., Rossi, M. and Lehmanbecker, L. (2003) Laparoscopic technique for performing duodenal switch with gastric reduction. *Obes Surg*, 13, 263–8.
139. Hess, D. and Hess, D. (1998) Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg*, 8(3), 267–82.
140. Ansari, B. and Vaidya, J. (2008) Reduced adhesion formation following laparoscopic versus open colorectal surgery. *Br J Surg*, 95(7), 909–14.
141. Regan, J., Inabnet, W., Gagner, M. and Pomp, A. (2003) Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg*, 13(6), 861–4.
142. Gagner, M., Gumbs, A., Milone, L., Yung, E., Goldenberg, L. and Pomp, A. (2008) Laparoscopic sleeve gastrectomy for the super-super-obese (body mass index >60 kg/m²). *Surg Today*, 38(5), 399–403.
143. Spaniolas, K., Kasten, K., Brinkley, J., Sippey, M., Mozer, A., Chapman, W., et al. (2015) The changing bariatric surgery landscape in the USA. *Obes Surg*, 25(8), 1544–6.
144. Young, M., Gebhart, A., Phelan, M. and Nguyen, N. (2015) Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American College of Surgeons NSQIP. *J Am Coll Surg*, 220(5), 880–5.
145. Juodeikis, Ž. and Brimas, G. (2016) Long-term results after sleeve gastrectomy: A systematic review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 13, 693–699.
146. Gadiot, R., Biter, L., Mil, S., Zengerink, H. and Apers, J. (2016) Long-Term Results of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity: 5 to 8-Year Results. *Obesity Surgery*, 27(1), 59–63.
147. Mason, E. (1982) Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg*, 117(5), 701.
148. Wilkinson, L. (1980) Reduction of gastric reservoir capacity. *Am J Clin Nutr*, 33, 515–7.
149. Wilkinson, L. (1981) Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity. *Arch Surg*, 116(5), 602.
150. Szinicz, G., Muller, L., Erhart, W., Roth, F., Pointner, R. and Glaser, K. (1989) “Reversible gastric banding” in surgical treatment of morbid obesity—results of animal experiments. *Res Exp Med*, 189(1), 55–60.
151. Kuzmak, L. (1991) A review of seven years’ experience with silicone gastric banding. *Obes Surg*, 1(4), 403–8.
152. Belachew, M., Legrand, M., Vincent, V., Deffechereux, T. and Jourdan, J. (1995) Laparoscopic placement of adjustable silicone gastric band in the treatment of morbid obesity: how to do it. *Obes Surg*, 5(1), 66–70.
153. Buchwald, H. and Oien, D. (2009) Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. *Obes Surg*, 19, 1605–1611.
154. NIH Conference: gastrointestinal surgery for severe obesity: consensus development conference panel. (1991) *Ann Intern Med*, 115, 956–61.
155. DeMaria, E., Winegar, D., Pate, V., Hutcher, N., Ponce, J. and Pories, W. (2010) Early postoperative outcomes of metabolic surgery to treat diabetes from sites participating in the ASMBS bariatric surgery center of excellence program as reported in the bariatric outcomes longitudinal database. *Ann Surg*, 252(3), 559–66.
156. Dixon, J., O’Brien, P., Playfair, J., Chapman, L., Schachter, L., Skinner, S., et al. (2008) Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 299(3), 316–23.

157. Buchwald, H. (2005) Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*, 1(3), 371–81.
158. Christou, N. and MacLean, L. (2005) Effect of bariatric surgery on long-term mortality. *Adv Surg*, 39, 165–79.
159. Adams, T., Gress, R., Smith, S., Halverson, R., Simper, S. and Rosamond, W. (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 357(8), 753–61.
160. Andersen, T., Stokholm, K., Backer, O. and Quaade, F. (1988) Long-term (5-year) results after either horizontal gastropasty or very-low-calorie diet for morbid obesity. *Int J Obes*, 12, 277–84.
161. Brolin, R. (1996) Update: NIH consensus conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Nutrition*, 12, 403–4.
162. Buchwald, H. (2005) Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg*, 194, 367–75.
163. Flum, D., Belle, S., King, W., Wahed, A., Berk, P., Chapman, W., et al. (2009) Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, 361(5), 445–54.
164. Sjostrom, L. (2013) Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery (Review). *J Intern Med*, 273, 219–234.
165. O'Brien, P., Dixon, J., Brown, W., Schachter, L., Chapman, L., Burn, A., et al. (2002) The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obes Surg*, 12, 652–660.
166. Chakravarty, P., McLaughlin, E., Whittaker, D., Byrne, E., Cowan, E., Xu, K., et al. (2012) Comparison of laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) with other bariatric procedures; a systematic review of the randomised controlled trials. *Surgeon*, 10, 172–182.
167. Jan, J., Hong, D., Pereira, N. and Patterson, E. (2005) Laparoscopic adjustable gastric banding versus laparoscopic gastric bypass for morbid obesity: a single-institution comparison study of early results. *J Gastrointest Surg*, 9, 30–41.
168. Weber, M., Muller, M., Bucher, T., Wildi, S., Dindo, D., Horber, F., et al. (2004) Laparoscopic gastric bypass is superior to laparoscopic gastric banding for treatment of morbid obesity. *Ann Surg*, 240, 975–83.
169. Biertho, L., Steffen, R., Ricklin, T., Horber, F., Pomp, A., Inabnet, W., et al. (2003) Laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding: a comparative study of 1,200 cases. *J Am Coll Surg*, 197, 536–47.
170. Nelson, D., Blair, K. and Martin, M. (2012) Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Archives of Surgery*, 147, 847–854.
171. Corcelles, R., Christopher, R. and Schauer, P. (2016) Metabolic effects of bariatric surgery. *Eur Journal of Endocrinology*, 174:1, 19–28.
172. Kehagias, I., Karamanakos, S., Argentou, M. and Kalfarentzos, F. (2011) Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI!50 kg/m2. *Obesity Surgery*, 21, 1650–1656.
173. Rawlins, L., Rawlins, M., Brown, C. and Schumacher, D. (2012) Sleeve gastrectomy: 5-year outcomes of a single institution. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 9, 21–25.
174. Baptista, V. and Wassef, W. (2013) Bariatric procedures: an update on techniques, outcomes and complications. *Current Opinion in Gastroenterology*, 29, 684–693.
175. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., Jensen, M., Pories, W., Fahrenbach, K., et al. (2004) Bariatric surgery: a systemic review and metaanalysis. *JAMA*, 292, 1724–1737.
176. Marceau, P., Hould, F., Simard, S., Lebel, S., Bourque, R., Potvin, M., et al. (1998) Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg*, 22, 947–954.
177. Rubino, F., Nathan, D., Eckel, R., Schauer, P., Alberti, K., Zimmet, P., et al. (2016) Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 39(6), 861–877.

178. Ahmad, U., Danowski, T., Nolan, S., Stephan, T., Sunder, J. and Bahl, V. (1978) Remissions of diabetes mellitus after weight reduction by jejunoileal bypass. *Diabetes Care*, 1(3), 158–65.
179. Printen, K., Blommers, T. and Scott, D. (1979) The morbidly obese diabetic and gastric bypass. *Am Surg.*, 45(8), 491–4.
180. Ackerman, N. (1981) Observations on the improvements in carbohydrate metabolism in diabetic and other morbidly obese patients after jejunoileal bypass. *Surg Gynecol Obstet.*, 152(5), 581–6.
181. Pories, W., Caro, J., Flickinger, E., Meelheim, H. and Swanson, M. (1987) The control of diabetes mellitus (NIDDM) in themorbidly obesewith the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg.*, 206(3), 316–23.
182. Pories, W., Swanson, M., MacDonald, K., Long, S., Morris, P. and Brown, B. (1995) Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg.*, 222, 339–50. discussion 350-332.
183. Rubino, F. (2013) From Bariatric to Metabolic Surgery : Definition of a New Discipline and Implications for Clinical Practice. *Current Atherosclerosis Reports*, 15, 369.
184. Rubino, F. and Gagner, M. (2002) Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*, 236(5), 554–9.
185. Rubino, R., Kaplan, L., Schauer, P. and Cummings, D. (2010) The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.*, 251, 399–405.
186. Inzucchi, S., Bergenstal, R., Buse, J., Diamant, M., Ferrannini, E. and Nauck, M. (2012) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35(6), 1364–79.
187. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes - 2015 (2015) *Diabetes Care*, 38(Suppl 1, S41–48.
188. Rubino, F. and Cummings, D. (2012) The coming of age of metabolic surgery. *Nat Rev Endocrinol*, 8(12), 702–4.
189. Schauer, P., Kashyap, S., Wolski, K., Brethauer, S., Kirwan, J., Pothier, C., et al. (2012) Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*, 366, 1567–1576.
190. Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K., Banel, D., Jensen, M., Pories, W., et al. (2009) Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 122, 248–256e5.
191. Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Leccesi, L., et al. (2012) Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 366, 1577–1585.
192. Hayes, M., Hunt, L., Foo, J., Tychinskaya, Y. and Stubbs, R. (2011) A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity Surgery*, 21, 910–916.
193. Lebovitz, H. (2013) Metabolic surgery for type 2 diabetes: appraisal of clinical evidence and review of randomized controlled clinical trials comparing surgery with medical therapy. *Current Atherosclerosis Reports*, 15, 376.
194. Liang, Z., Wu, Q., Chen, B., Yu, P., Zhao, H. and Ouyang, X. (2013) Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus with hypertension: a randomized controlled trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 101, 50–56.
195. Sugerman, H., LG, W. and Sica, D. (2003) Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg*, 237, 751–8.
196. Peluso, L. and Vanek, V. (2007) Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract*, 22, 22–8.
197. Busetto, L., Sergi, G. and Enzi, G. (2004) Short-term effects of weight loss on the cardiovascular risk factors in morbidly obese patients. *Obes Res*, 121, 1256–63.

198. Zlabek, J., Grimm, M., Larson, C., Mathiason, M., Lambert, P. and Kothari, S. (2005) The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2005, 1, 537–542.
199. Sjostrom, L., Lindroos, A., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., et al. (2004) Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351, 2683–2693.
200. Kwok, C., Pradhan, A. and Khan, M. (2014) Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 173(1), 20–8.
201. Sugerman, H. (2005) The pathophysiology of severe obesity and the effects of surgically induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis*, 1, 109–19.
202. Janero, D. (2014) Synthetic agents in the context of metabolic/bariatric surgery: expanding the scope and impact of diabetes drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.*, 9(3), 221e228.
203. Gastaldelli, A., Chambers, K., Su, X., Okunade, Patterson, B. and Klein, S. (2012) Gastric bypass and banding equally improve insulin sensitivity and β cell function. *J Clin Invest*, 122(12), 4667–74.
204. Rubino, F. and Amiel, S. (2014) Is the gut the “sweet spot” for the treatment of diabetes? *Diabetes.*, 63(7), 2225–8.
205. Schauer, P., Burguera, B., Ikramuddin, S., Cottam, D., Gourash, W., Hamad, G., et al. (2003) Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.*, 238(4), 467–84.
206. Anderwald, C., Tura, A., Promintzer-Schifferl, M., Prager, G., Stadler, M., Ludvik, B., et al. (2012) Alterations in gastrointestinal, endocrine, and metabolic processes after bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care.*, 35(12), 2580–7.
207. Laferrière, B., Teixeira, J., McGinty, J., Tran, H., Egger, J., Colarusso, A., et al. (2008) Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*, 93(7), 2479–85.
208. Campos, J., Ramos, A., Thomaz, S., Zilberstein, B., Feitosa, H. and Cohen, R. (2016) O Papel da cirurgia metabólica para tratamento de pacientes com obesidade grau I e diabetes tipo 2 não controlados clinicamente. *Arq Bras Cir Dig*, 2, 1–5.
209. Rubino, F., Gagner, M. and Gentileschi, P. (2004) The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*, 240(2), 236–42.
210. Rubino, F. (2006) Bariatric surgery: effects on glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 9(4), 497–507.
211. Drucker, D. (2003) Glucagon-like peptide-1 and the islet beta-cell: augmentation of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Endocrinology*, 144(12), 5145–8.
212. le Roux, C., Aylwin, S., Batterham, R., Borg, C., Coyle, F., Prasad, V., et al. (2006) Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*, 243(1), 108–14.
213. Chambers, A., Smith, E., Begg, D., Grayson, B., Sisley, S., Greer, T., et al. (2014) Regulation of gastric emptying rate and its role in nutrient-induced GLP-1 secretion in rats after vertical sleeve gastrectomy. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 306, E424–E432.
214. Jimenez, A., Casamitjana, R., Viaplana-Masclans, J., Lacy, A. and Vidal, J. (2013) GLP-1 action and glucose tolerance in subjects with remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Diabetes Care*, 36, 2062–2069.
215. Jimenez, A., Mari, A., Casamitjana, R., Lacy, A., Ferrannini, E. and Vidal, J. (2014) GLP-1 and glucose tolerance after sleeve gastrectomy in morbidly obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*, 63, 3372–3377.
216. Laferriere, B., Heshka, S., Wang, K., Khan, Y., McGinty, J., Teixeira, J., et al. (2007) Incretin levels and effect are markedly enhanced 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 1709–1716.

217. Vidal, J. and Jimenez, A. (2013) Diabetes remission following metabolic surgery: is GLP-1 the culprit? *Current Atherosclerosis Reports*, 15, 357.
218. Seeley, R., Chambers, A. and Sandoval, D. (2015) The role of gut adaptation in the potent effects of multiple bariatric surgeries on obesity and diabetes. *Cell Metabolism*, 21, 369–378.
219. Salinari, S., Debard, C., Bertuzzi, A., Durand, C., Zimmet, P., Vidal, H., et al. (2013) Jejunal proteins secreted by db/db mice or insulin-resistant humans impair the insulin signaling and determine insulin resistance. *PLoS One*, 8(2), e56258.
220. Kamvissi, V., Salerno, A., Bornstein, S., Mingrone, G. and Rubino, F. (2015) Incretins or antiincretins? A new model for the “entero-pancreatic axis”. *Horm Metab Res*, 47(1), 84e87.
221. Rubino, F. (2008) Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*, 31, S290-6.
222. Rubino, F., Forgione, A., Cummings, D., Vix, M., Gnuli, D., Mingrone, G., et al. (2006) The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Annals of Surgery*, 244, 741–749.
223. Halperin, F. and Goldfine, A. (2013) Metabolic surgery for type 2 diabetes: efficacy and risks. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 20, 98–105.
224. Sweeney, T. and Morton, J. (2014) Metabolic surgery: action via hormonal milieu changes, changes in bile acids or gut microbiota? A summary of the literature. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 28(4), 727–40.
225. Cummings, D. (2009) Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*, 33 Suppl 1, S33-40.
226. Thaler, J. and Cummings, D. (2009) Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*, 150(6), 2518–25.
227. Lee, W., Chong, K., Lin, Y., Wei, J. and Chen, S. (2014) Laparoscopic sleeve gastrectomy versus single anastomosis (mini-) gastric bypass for the treatment of type 2 diabetes mellitus: 5-year results of a randomized trial and study of incretin effect. *Obes Surg.*, 24(9), 1552e1562.
228. Ting, C., Syu, Y., Chen, L., Lee, F., Lee, S., Lee, W., et al. (2016) Perspectives on interventional diabetology: duodenal exclusion is promising for human type 2 diabetes mellitus remission. *Nutrition*, 32(1), 141e145.
229. Chen, C., Lee, W., Asakawa, A., Fujitsuka, N., Chong, K. and Chen, S. (2013) Insulin secretion and interleukin-1b dependent mechanisms in human diabetes remission after metabolic surgery. *Curr Med Chem*, 20(18), 2374e2388.
230. Miller, G., Nicklas, B. and Fernandez, A. (2011) Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.*, 7(5), 618e624.
231. Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., et al. (2009) TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metabolism*, 10, 167–177.
232. Prawitt, J., Abdelkarim, M., Stroeve, J., Popescu, I., Duez, H., Velagapudi, V., et al. (2011) Farnesoid X receptor deficiency improves glucose homeostasis in mouse models of obesity. *Diabetes*, 60, 1861–1871.
233. Prawitt, J., Caron, S. and Staels, B. (2011) Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*, 11, 160–166.
234. Staels, B. and Kuipers, F. (2007) Bile acid sequestrants and the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 67, 1383–1392.
235. Pournaras, D., Glicksman, C., Vincent, R., Kuganolipava, S., Alaghband-Zadeh, J. and Mahon, D. (2012) The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology*, 153, 3613–9.
236. Dixon, J., Lambert, E. and Lambert, G. (2015) Neuroendocrine adaptations to bariatric surgery. *Mol Cell Endocrinol*, 418(Pt 2), 143–52.
237. Steinert, R., Peterli, R., Keller, S., Meyer-Gerspach, A., Drewe, J., Peters, T., et al. (2013) Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective

- randomized pilot trial. *Obesity (Silver Spring)*, 21(12), E660–8.
238. Palm, N., de Zoete, M. and Flavell, R. (2015) Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*, 159(2), 122–7.
 239. Chen, J., Li, Y. and Tian, Y. (2015) Interaction between microbes and host intestinal health: modulation by dietary nutrients and gut-brain-endocrine-immune axis. *Curr Protein Pept Sci*, 16(7), 592–603.
 240. Cerf-Bensussan, N. and Gaboriau-Routhiau, V. (2010) The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*, 10(10), 735–44.
 241. Miele, L., Giorgio, V., Alberelli, M., De Candia, E., Gasbarrini, A. and Grieco, A. (2015) Impact of gut microbiota on obesity, diabetes, and cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep*, 17(12), 120.
 242. Tremaroli, V. and Backhed, F. (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–9.
 243. Caesar, R., Tremaroli, V. and Kovatcheva-Datchary, P. (2015) Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab*, 22(4), 658–68.
 244. Bischoff, S., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. and Serino, M. (2014) Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*, 14, 189.
 245. Cani, P., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A., Delzenne, N., et al. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470–81.
 246. Everard, A., Lazarevic, V., Derrien, M., Girard, M., Muccioli, G. and Neyrinck, A. (2011) Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*, 60(11), 2775–86.
 247. Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., et al. (2013) Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541–6.
 248. Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhang, F. and Liang, S. (2012) A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60.
 249. Furet, J., Kong, L., Tap, J., Poitou, C., Basdevant, A., Bouillot, J., et al. (2010) Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*, 59(12), 3049–57.
 250. Zhang, H., DiBaise, J., Zuccolo, A., Kudrna, D., Braidotti, M., Yu, Y., et al. (2009) Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(7), 2365–70.
 251. Backhed, F., Manchester, J., Semenkovich, C. and Gordon, J. (2007) Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(3), 979–84.
 252. Turnbaugh, P., Ley, R., Mahowald, M., Magrini, V., Mardis, E. and Gordon, J. (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–31.
 253. Turnbaugh, P., Backhed, F., Fulton, L. and Gordon, J. (2008) Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*, 3(4), 213–23.
 254. Kootte, R.S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L.P., Hartstra, A. V., Udayappan, S.D., et al. (2017) Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism*, 26, 611–619.e6.
 255. Aron-Wisnewsky, J., Dore, J. and Clement, K. (2012) The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9(10), 590–8.
 256. Tremaroli, V., Karlsson, F., Werling, M., Stahlman, M., Kovatcheva-Datchary, P. and Olbers, T. (2015) Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell*

- Metab*, 22(2), 228–38.
257. Liou, A., Paziuk, M., Luevano, J.J., Machineni, S., Turnbaugh, P. and Kaplan, L. (2013) Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.*, 5(178), 178ra41.
 258. Breen, D., Rasmussen, B., Côté, C., Jackson, V. and Lam, T. (2013) Nutrient-sensing mechanisms in the gut as therapeutic targets for diabetes. *Diabetes*, 62(9), 3005–13.
 259. Breen, D., Rasmussen, B., Kokorovic, A., Wang, R., Cheung, G. and Lam, T. (2012) Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes. *Nat Med.* 18, 950–5.